



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

A RELAÇÃO ENTRE O EXAME ECOGRÁFICO E AS ALTERAÇÕES NA  
CONCENTRAÇÃO DA ENZIMA ALANINA AMINOTRANSFERASE E DA  
FOSFATASE ALCALINA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

SOFIA MARGARIDA HENCLEEDAY ALMEIDA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes  
Vitor Villa de Brito

Dra. Ana Luísa Deodato Ribeiro Mota

ORIENTADORA

Dr. Ana Luísa Deodato Ribeiro Mota

CO-ORIENTADORA

Doutora Solange Judite Roque Coelho  
Alves Gil

2019

Lisboa

---





UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

A RELAÇÃO ENTRE O EXAME ECOGRÁFICO E AS ALTERAÇÕES NA  
CONCENTRAÇÃO DA ENZIMA ALANINA AMINOTRANSFERASE E DA  
FOSFATASE ALCALINA EM ANIMAIS DE COMPANHIA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

SOFIA MARGARIDA HENCLEEDAY ALMEIDA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Manuel Chéu Limão Oliveira

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes  
Vitor Villa de Brito

Dra. Ana Luísa Deodato Ribeiro Mota

ORIENTADORA

Dr. Ana Luísa Deodato Ribeiro Mota

CO-ORIENTADORA

Doutora Solange Judite Roque Coelho  
Alves Gil

2019

Lisboa

---

## **Agradecimentos**

Às «fixes da C», foi um prazer partilhar as aventuras e desventuras deste curso com vocês e obrigada pelas memórias divertidas que me deixam.

À Jess, por oito anos de amizade (e que venham muitos mais).

Ao João, que sempre me ouviu com toda a sua paciência.

À Cindy, o meu pequeno diabo.

Ao dr. Luís Cruz e a toda a equipa de Médicos, Enfermeiros e Auxiliares do Hospital Veterinário das Laranjeiras, por tudo o que me ensinaram e por me lembrarem que é preciso respirar quando se coloca um cateter.

À minha orientadora, a Dra. Ana Mota, por todo o seu apoio, disponibilidade e boa disposição.

Aos meus colegas de Toulouse, que me ajudaram sempre com boa disposição e simpatia, sem eles eu teria tido muito mais dificuldade em fazer os *compte rendus*, e aos meus amigos do grupo «Erasmus», que tornaram toda a experiência muito mais divertida.

Ao professor Telmo por toda a ajuda que me deu na parte estatística e por toda a ajuda que continua a dar aos alunos da faculdade.

À professora Solange pela sua disponibilidade, simpatia e por tudo que me ensinou.

À professora Mafalda por me esclarecer quantos aos termos utilizados no capítulo da dermatite superficial necrolítica.

Ao meu pai pelos seus conselhos e apoio e à minha mãe, pelo seu encorajamento e por garantir que nos momentos críticos o despertador me tinha de facto acordado. A todos os meus queridos avós, primos e tios.

À Nica, por me relembrar regularmente que os gatos é que mandam.

E claro, aos meus irmãos, Jorge e Susana, não imagino a minha vida sem vocês mas de certeza que seria muito mais aborrecida.

# **A RELAÇÃO ENTRE O EXAME ECOGRÁFICO E AS ALTERAÇÕES NA CONCENTRAÇÃO DA ENZIMA ALANINA AMINOTRANSFERASE E DA FOSFATASE ALCALINA EM ANIMAIS DE COMPANHIA**

## **Resumo**

O objetivo deste estudo retrospectivo foi comparar várias alterações ecográficas a nível hepático (cápsula irregular, parênquima hepático hiperecogénico, parênquima hepático hipoecogénico, parênquima heterogeneamente difuso, alteração multifocal, alteração focal, vasos de calibre aumentado) e extra-hepático (vesícula biliar com parede espessada, vesícula biliar dilatada, alterações no lúmen da vesícula biliar) com valores normais ou aumentados na concentração da ALT e da FAS, respetivamente.

Não foi detetada uma associação estatística entre a ALT e as alterações ecográficas hepáticas ( $p>0,05$ ) nem entre a FAS e alterações ecográficas na vesícula biliar ( $p>0,05$ ). O baixo número de indivíduos da amostra ( $n=34$ ) poderá ter comprometido o poder estatístico do estudo, aumentando a probabilidade de ocorrer um erro do tipo II. Contudo estes resultados coincidiram com os resultados de estudos previamente realizados (com uma amostra significativamente superior), nos quais também não foi possível detetar uma associação estatística entre alterações na ecografia hepática e alterações laboratoriais, incluindo os valores de ALT e de FAS (Feeney et al., 2007).

Palavras-chave: alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, ecografia, fígado, cão, gato.

## **THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CONCENTRATION OF ALT AND ALP AND ULTRASONOGRAPHIC FINDINGS IN SMALL ANIMALS**

### **Abstract**

The objective of this retrospective study was to compare several hepatic ultrasound abnormalities (irregular capsule, hyperechogenic hepatic parenchyma, hypoechogenic hepatic parenchyma, heterogeneously diffuse parenchyma, multifocal lesions, focal lesions and congestion) and extrahepatic (thickened gallbladder wall, dilated gallbladder and changes in gallbladder lumen) with ALT and ALP, respectively.

A statistical association was not found between serum ALT and ultrasonographic abnormalities of the hepatic parenchyma, capsule and vessels ( $p > 0.05$ ) and between ALP and gallbladder abnormalities ( $p > 0.05$ ). The low number of individuals in the sample ( $n = 34$ ) may have compromised the statistical power of the study, increasing the probability of a type II error. However, these results coincided with the results of previous studies (with a significantly higher sample), in which it was not possible to detect a statistical association between changes in liver ultrasonography and laboratory abnormalities, including ALT and ALP values (Feeney et al., 2007).

Key words: alanine transaminase, alkaline phosphatase, ultrasound, liver, dog, cat.

## Índice Geral

<b>I – Relatório de estágio.....</b>	<b>1</b>
<b>II – Revisão Bibliográfica.....</b>	<b>4</b>
<b>1-Breve revisão anatômica do fígado e vesícula biliar .....</b>	<b>4</b>
1.3- Vascularização.....	4
1.4- Vias biliares.....	5
<b>2- Diagnóstico de doenças hepatobiliares .....</b>	<b>5</b>
2.1- Enzimas hepáticas .....	5
2.1.1- Marcadores de lesão hepática.....	6
2.1.1.1- Alanina aminotransferase .....	6
2.1.1.2- Aspartato aminotransferase .....	7
2.1.2- Marcadores de colestase.....	8
2.1.2.1- Fosfatase alcalina.....	8
2.1.2.2- Gamaglutamil transferase.....	9
2.2- Testes e parâmetros de função hepática.....	10
2.2.1- Bilirrubina .....	10
2.2.3- Ácidos biliares .....	12
2.3- Outros parâmetros potencialmente alterados em doenças hepatobiliares .....	13
2.3.1- Colesterol .....	13
2.3.2- Proteínas, ureia e glucose .....	14
2.4- Hematologia.....	14
2.5- Urinálise .....	15
<b>3- Marcadores de doença hepatobiliar em estudo.....</b>	<b>15</b>
3.1- CRP, IL-6, MCP-1 e rácio AST/ALT .....	15
3.2-microRNA.....	16
3.3-Ácido hialurónico.....	17
<b>4- Aparência ecográfica normal do fígado e das vias biliares .....</b>	<b>18</b>
4.1- Ecogenicidade e tamanho do fígado .....	18
4.2- Vasos sanguíneos.....	19
4.3- Vesícula e ductos biliares.....	19
4.4- Alterações difusas do parênquima hepático .....	20
4.4.1- Aumento da ecogenicidade do parênquima hepático .....	21
4.4.2- Parênquima hepático ecogénico associado a nódulos hipoecogénicos mal definidos.....	21
4.4.3- Diminuição da ecogenicidade do parênquima hepático .....	21
4.4.4- Alterações focais .....	22
4.4.5- Traumatismos, hematomas e torção de lobos hepáticos .....	22
<b>5- Padrões de alterações laboratoriais em doenças hepáticas .....</b>	<b>23</b>
5.1- Necrose hepatocelular, hepatite aguda e colangite .....	23
5.1.1-Colangiohepatites infecciosas no cão.....	23
5.1.2- Colangiohepatites infecciosas no gato.....	24
5.1.3- Colangite neutrofílica felina .....	25
5.1.4- Colangite linfocítica felina.....	25
5.2- Alterações vasculares .....	25
5.2.1- Shunts portossistémicos.....	25
5.2.2- Shunts portossistémicos congénitos intra-hepáticos no cão .....	27
5.2.3- Shunts portossistémicos congénitos extra-hepáticos no cão .....	27
5.2.5- Hipoplasia da veia porta e alterações no fluxo eferente.....	27
5.3- Hepatite crónica e cirrose.....	28
5.3.1- Cirrose.....	29
5.4- Neoplasias hepatobiliares primárias.....	30



5.4.1- Tumores hepatocelulares .....	31
5.4.2- Tumores das vias biliares .....	31
5.5- Hepatopatias metabólicas .....	32
5.5.1- Hepatopatia secundária a glucocorticoides .....	32
5.5.2- Hepatopatia vacuolar do Terrier escocês .....	32
5.5.3- Esteatose e lipidose hepática felina.....	33
5.5.4- Amiloidose.....	34
5.5.5- Hepatopatias secundárias à acumulação de um metabolito .....	35
5.5.5.1- Hepatopatia secundária à acumulação de cobre .....	35
5.5.6- Dermatite superficial necrolítica.....	36
5.5.6.1- Dermatite superficial necrolítica associada a hepatopatia.....	37
5.6- Hepatopatias secundárias à administração de fármacos.....	38
5.6.1- Mecanismos intrínsecos de lesão hepática .....	39
5.6.2- Reações idiossincráticas .....	39
5.7- Obstrução extra-hepática das vias biliares .....	40
5.7.1- Colelitíase e coledocolitíase .....	41
5.7.2- Mucocélios da vesícula biliar .....	41
5.7.3- Colecistite e hiperplasia mucinosa quística .....	42
<b>III- A relação entre o exame ecográfico e a concentração da ALT e da FAS .....</b>	<b>43</b>
1-Objetivos do estudo.....	43
2-Metodologia.....	43
3-Características da população .....	44
4-Resultados .....	44
5-Discussão.....	48
<b>IV – Bibliografia.....</b>	<b>50</b>

## Índice de figuras

Figura 1-Ecogenicidade do parênquima hepático (Fonte: Thrall, 2013). .....	18
Figura 2- Veia porta («PV») e veia hepática («HV»), (Fonte: Thrall, 2013). .....	19
Figura 3- Ducto biliar (seta branca), Fonte (Larson, 2016). .....	20
Figura 4- Parênquima hepático hiperecogénico (Fonte: Mattoon & Nyland, 2015). .....	21
Figura 5- Lesão «olho de boi» evidenciada entre cursores (Fonte: Larson, 2016) .....	22
Figura 6- Ecografia de cão com dermatite superficial necrolítica associada a hepatopatia (Fonte: Larson, 2016).....	38
Figura 7- Vesícula biliar (VB) com ductos biliares dilatados (1) (Fonte: Larson, 2016). .....	40
Figura 8- Mucocélio da vesícula biliar (Fonte: Larson, 2016). .....	42
Figura 9- Número e tipo de alterações ecográficas a nível hepático registadas no cão e no gato.....	45
Figura 10- Número e tipo de alterações ecográficas da vesícula biliar registadas no cão e no gato.....	45
Figura 11- Ecografia com alterações no lúmen da VB (imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário das Laranjeiras). .....	46

## **Índice de tabelas**

Tabela 1- Relação entre a ALT e as alterações ecográficas a nível hepático.....	46
Tabela 2- Relação entre a FAS e as alterações ecográficas na vesícula biliar.....	47

## **Lista de abreviaturas e Símbolos**

AINE- Anti-inflamatório não esteróide  
ALT- Alanina aminotransferase  
APTT- Tempo de tromboplastina parcialmente ativada  
AST- Aspartato aminotransferase  
BSAVA- *British Small Animal Veterinary Association*  
CID- Coagulação intravascular disseminada  
CRP- Proteína C reativa  
DNA- Ácido desoxirribonucleico  
ELISA- Ensaio de imunoabsorção enzimática  
ENVT- *École Nationale Vétérinaire Toulouse*  
FAS- Fosfatase alcalina sérica  
FeLV- Vírus da leucemia felina  
FIV- Vírus da imunodeficiência felina  
GGT- Gama-glutamilttransferase  
IL-6- Interleucina-6  
IR- Intervalo de referência  
MCP-1- Proteína quimiotática de monócitos  
miR- microRNA  
MV- Médico Veterinário  
N.A.- Não avaliado  
O.R.- *Odds ratio* (razão de probabilidades)  
PCR- Técnica de reação em cadeia da polimerase  
PDF- Produtos de degradação da fibrina  
PU-PD- Polúria-polidipsia  
PT- Proteínas totais  
PIF- Peritonite infecciosa felina  
RNA- Ácido ribonucleico  
Shunt PS- shunt portossistêmico  
SRD- Sem raça definida  
TGI- Trato gastrointestinal  
TP- Tempo de pró-trombina  
VB- Vesícula biliar  
WSAVA- *World Small Animal Veterinary Association*

**Unidades**

mcmol/L- micromol por litro

mg/dl- miligramas por decilitro

mmHg- milímetros de Mercúrio

ng/ml- nanograma por mililitro

pg/ml- picograma por mililitro

U/L- Unidades por litro



## **I – Relatório de estágio**

No âmbito do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, realizei dois estágios na área de Clínica de Animais de Companhia durante o sexto ano.

O meu primeiro estágio, de cariz extracurricular, foi realizado na *École Nationale Vétérinaire Toulouse* (ENVT) ao abrigo do programa ERASMUS+, e, posteriormente, realizei o estágio curricular no Hospital Veterinário das Laranjeiras.

O estágio na *École Nationale Vétérinaire Toulouse* ocorreu entre os meses de setembro e dezembro, tendo ficado integrada nas rotações práticas do quinto ano, que incluíram: Imagiologia (2 semanas), Consultas Cirúrgicas (3 semanas), Anestesia (1 semana), Oftalmologia (2 semanas), Dermatologia (1 semana), Hospitalização Pós-cirúrgica (2 semanas), Medicina Geral (1 semana) e Cirurgia (4 semanas).

Todas as rotações foram feitas com base no trabalho em equipa de grupos constituídos por alunos do 5º, 4º e 3º ano, sob a orientação de um Interno e do Médico Veterinário (MV) responsável.

As rotações de Consultas Cirúrgicas, Oftalmologia, Dermatologia e Medicina Geral funcionavam de maneira semelhante: numa fase inicial o grupo de alunos realizava uma pré-consulta na ausência do MV, que era constituída pela recolha da anamnese e pela realização do exame físico geral (frequência cardíaca, frequência respiratória, palpação abdominal, avaliação do pulso femoral, da temperatura, do tempo de repleção capilar, da cor das mucosas, da cavidade bucal, das orelhas pele e linfonodos) e o exame de interesse consoante a rotação. Posteriormente, e na ausência do cliente, o grupo apresentava o caso clínico ao Médico Veterinário e discutia os seus achados, diagnósticos diferenciais e opções terapêuticas com o mesmo. Por fim, o cliente era convidado a entrar e o MV realizava a consulta.

Assim, para além do contacto com o cliente e do treino da anamnese, tive a oportunidade de treinar o exame físico, o exame ortopédico e neurológico (na rotação de Consultas Cirúrgicas), e ainda o exame oftálmico e dermatológico.

Na rotação de Imagiologia foi possível avaliar e descrever várias radiografias e assistir a ecografias abdominais, auxiliando ainda na contenção dos animais durante este exame.

Em Anestesia o grupo discutia inicialmente o protocolo anestésico mais adequado ao animal como Médico Veterinário e posteriormente eram calculadas as doses de anestésicos e procedia-se à anestesia do animal e sua monitorização durante todo o procedimento e durante o período de recuperação.

A rotação de Hospitalização pós-cirúrgica consistia no tratamento de todos os animais internados sujeitos a procedimentos cirúrgicos. As funções do grupo incluíam vigiar o estado clínico dos animais através de vários exames físicos ao longo do dia, preparação e

administração de medicamentos, e manter os animais alimentados e em boas condições de higiene até ao momento da alta.

A rotação de Cirurgia incluía cirurgias de tecidos moles, cirurgias ortopédicas, cirurgias para Internos (incluía cirurgias de tecidos moles simples e esterilização de cadelas, realizadas por um Interno e um aluno do 5º ano) e orquiectomias, ovariectomias e ovariohisterectomias de canídeos e felídeos.

Nos vários turnos de cirurgia desempenhei funções como a preparação do campo cirúrgico (tricotomia e assepsia da área a intervencionar), assisti a várias cirurgias de ortopedia, artroscopias e cirurgias de tecidos moles. Participei como ajudante de cirurgião em castrações de canídeos e felídeos, cirurgias de tecidos moles e cirurgias ortopédicas, incluindo amputações.

Após o ato cirúrgico, o caso clínico do animal em causa era transmitido aos estudantes da rotação de Hospitalização pós-cirúrgica.

Finalmente, também assisti às aulas teóricas do 5º ano que decorriam semanalmente durante a tarde de quinta-feira.

Terminado o programa ERASMUS+ em Toulouse, realizei o meu Estágio Curricular no Hospital Veterinário das Laranjeiras, entre o início do mês de janeiro e o fim do mês de junho, fazendo 40 horas semanais que incluíam turnos diários e noites.

Durante este período tive a oportunidade de assistir a várias consultas de Medicina Geral, Medicina Interna, Ortopedia, Neurologia, Dermatologia, Oftalmologia, Oncologia e de Medicina de Animais Exóticos. Os atos que pude realizar durante as consultas incluíram a contenção dos animais, a realização de exames físicos, a administração de vacinas, assistir a eutanásias, desparasitações e execução de testes rápidos (testes baseados na técnica de ELISA para FIV, FeLV e Parvovirose, por exemplo).

Durante o início de cada turno assisti, com a equipa de Médicos e Enfermeiros Veterinários, à passagem e discussão dos casos clínicos relativos aos animais internados.

No Internamento, tive como função contribuir para o bem-estar dos animais, vigiando o seu estado clínico com exames físicos, preparação e administração de medicamentos e garantindo alimentação e a manutenção da higiene das jaulas.

Com o auxílio de toda a equipa de Médicos, Enfermeiros e Auxiliares Veterinários pude treinar vários procedimentos como a colocação de cateteres endovenosos, colheita de sangue, administração de injeções intramusculares e subcutâneas, treino de suturas e traqueotomias em cadáveres, montagem de sistemas de soro e cálculos de fluidoterapia, monitorização de transfusões sanguíneas e drenagens torácicas, e fazer a discussão da alta com o MV responsável, bem como interpretar resultados de análises laboratoriais (hemograma e provas bioquímicas), realizar micro-hematócritos, análises de sedimento urinário, esfregaços sanguíneos e citologias cutâneas e auriculares.

Relativamente a doentes críticos, pude participar na sua Reanimação Cardiorrespiratória e em Cuidados Intensivos que incluíram, por exemplo, a avaliação da função cardiorrespiratória com recurso à pulsoximetria, eletrocardiografia e auscultação cardíaca e pulmonar, temperatura, avaliação de curvas de lactato, mudança do decúbito, limpeza de feridas, e monitorização da produção urinária.

Foi possível assistir à colocação de drenos torácicos, pericardiocenteses e ecografias de emergência para descartar a presença de líquido livre.

Na área de Imagiologia, assisti a endoscopias digestivas, rinoscopias, broncoscopias, laparoscopias e ecografias abdominais e auxiliei na contenção e posicionamento dos animais com indicação para ecografia ou radiografia. Tive a oportunidade de realizar algumas cistocenteses ecoguiadas sob vigilância de um Médico Veterinário.

Assisti ainda a uma hemodiálise e várias cirurgias de tecidos moles e ortopédicas, tendo também participado como ajudante de cirurgião (particularmente em castrações e esterilizações), como circulante, ou ajudando na anestesia, atividade essa em que pude treinar a intubação dos animais e monitorização anestésica.

Finalmente, na área de Oncologia foi-me proporcionado assistir a sessões de quimioterapia e seguir vários doentes oncológicos.



## **II – Revisão Bibliográfica**

### **1-Breve revisão anatômica do fígado e vesícula biliar**

O fígado é um órgão essencial à vida e desempenha funções complexas, tendo uma componente endócrina e exócrina (Evans & Lahunta, 2013). As funções metabólicas do fígado explicam a grande variação de tamanho entre as espécies: os números médios são aproximadamente 3 a 5% do peso corporal nos carnívoros, 2 a 5% nos omnívoros e 1 a 1,5% nos herbívoros (Dyce, Sack & Wensing, 2010).

#### **1.1-Lobos hepáticos**

Localizado na parte mais cranial do abdómen e imediatamente caudal ao diafragma, o fígado é constituído por lobos divididos entre por fissuras que convergem na fissura portal: o lobo lateral esquerdo (o de maiores dimensões) e o lobo medial esquerdo, o lobo medial direito, o lobo quadrado, o lobo lateral direito, e finalmente, na face visceral, o lobo caudado. O lobo caudado divide-se ainda no processo caudado e no processo papilar (Dyce et al., 2010). Possui duas faces: a face diafragmática (convexa e acompanha a curvatura do diafragma e da zona ventral do abdómen) e a face visceral, côncava e irregular (Evans & Lahunta, 2013).

#### **1.2- Cápsulas hepáticas**

O fígado está recoberto pelo peritoneu (a sua cápsula serosa), exceto na zona do hilo e na fossa da vesícula biliar. O hilo corresponde à região de entrada dos vasos sanguíneos, nervos e ductos biliares (Evans & Lahunta, 2013).

O peritoneu está em contacto com a cápsula fibrosa, uma camada composta por colagénio fortemente aderente à superfície do fígado e que envia trabéculas interlobulares para o parênquima. Na zona do hilo, esta cápsula torna-se mais espessa e acompanha os ductos hepáticos e os ramos da artéria hepática e da veia porta, sendo denominada «cápsula fibrosa perivascular» (antigamente designada de «Cápsula de Glisson») (Evans & Lahunta, 2013). As trabéculas mais finas dispersam-se pelo parênquima e formam as divisões funcionais mais pequenas do órgão, os lóbulos hepáticos (Evans & Lahunta, 2013).

#### **1.3- Vascularização**

A irrigação do fígado é mantida pela artéria hepática e pela veia porta, sendo o sangue venoso posteriormente drenado pela veia cava caudal (Evans & Lahunta, 2013). As artérias hepáticas fornecem ao fígado o sangue rico em oxigénio e irrigam não só o parênquima, mas também a cápsula, a parede dos outros vasos sanguíneos, dos ductos biliares intra-hepáticos e os nervos (Evans & Lahunta, 2013). A vesícula biliar é irrigada pela artéria cística que provém da artéria hepática (Evans & Lahunta, 2013).

A veia porta é formada pela união das veias tributárias que drenam o trato digestivo, o pâncreas e o baço, e fornece cerca de 70 % do sangue ao fígado (World Small Animal Veterinary Association, 2006).

Os capilares hepáticos são do tipo sinusoide e caracterizam-se por possuir uma camada descontínua de células epiteliais fenestradas e diâmetro irregular (Dyce et al., 2010).

#### 1.4- Vias biliares

Os hepatócitos produzem a bÍlis que chega à vesícula biliar pelas vias biliares. A vesícula biliar situa-se entre o lobo medial direito e o lÓbulo quadrado (considerado uma porção do lobo medial direito), tendo a função de armazenar, concentrar e alcalinizar a bÍlis (Dyce et al., 2010). As vias biliares iniciam-se nos canalÍculos biliares no interior dos lÓbulos hepáticos e formam ductos sucessivamente maiores culminando nos ductos hepáticos (grandes dimensÓes) (Dyce et al., 2010).

Após deixarem o fÍgado a nÍvel do hilo, os ductos hepáticos forma o ducto biliar comum que se abre no duodeno pelo ducto colÉdoco a nÍvel da papila duodenal (Evans & Lahunta, 2013). Existem duas papilas duodenais no cÃO: a papila duodenal maior (onde se abre o ducto colÉdoco) e a papila duodenal menor (onde se abre o ducto pancreático). No gato, tanto o ducto colÉdoco como o ducto pancreático se abrem na papila duodenal maior (Sum & Ward, 2009).

## 2- DiagnÓstico de doenÇas hepatobiliares

O valor dos testes direcionados para o fÍgado (como a mediÇão sanguÍnea das enzimas hepáticas, da bilirrubina total e os testes dinâmicos de ácidos biliares), reside na sua capacidade em confirmar a suspeita de doenÇa hepática. No entanto, excluindo a histopatologia e a visualizaÇão de shunts portossistémicos (recorrendo a técnicas imagiológicas como ecografia, TAC, cintigrafia e radiologia com contraste), não existe nenhum método laboratorial que permita obter um diagnÓstico definitivo (British Small Animal Veterinary Association, 2005).

O diagnÓstico definitivo de doenÇas das vias biliares obtém-se geralmente através da combinaÇão de várias técnicas (análise histopatológica associada a culturas bacterianas de amostras de bÍlis, por exemplo), ao contrário do diagnÓstico de doenÇas neoplásicas e do parênquima hepático cujo diagnÓstico é obtido exclusivamente por histopatologia (WSAVA, 2006).

#### 2.1- Enzimas hepáticas

As enzimas hepáticas incluem os marcadores de lesão hepática, nomeadamente a alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), e os marcadores de colestase, que incluem a fosfatase alcalina sérica (FAS) e a gamaglutamil transferase (GGT). A sua

interpretação deve ter em conta o padrão de alteração (enzimas marcadoras de lesão hepatocelular ou enzimas marcadoras de colestase), a magnitude do aumento da sua concentração (ligeiro, moderado, marcado), e a evolução destes valores ao longo do tempo (Center, 2007). Por si só, o aumento sérico das enzimas hepáticas é desprovido de valor diagnóstico, podendo ocorrer por causas extra-hepáticas como hiperadrenocorticism, reações a fármacos ou doenças gastrointestinais (BSAVA, 2005).

Isoladamente, a concentração sanguínea das enzimas hepáticas não pode ser usada para avaliar o prognóstico, sendo necessário avaliar a sua evolução e recorrer a outros parâmetros como a concentração sérica de albumina, colesterol, bilirrubina, e os resultados das provas de coagulação (BSAVA, 2005).

O aumento sérico das enzimas hepáticas pode ser considerado ligeiro quando corresponde até 5 vezes o valor do limite superior do intervalo de referência (IR), moderado, quando esta multiplicação se situa entre 5 a 10 vezes o limite superior do IR e muito considerável quando este valor é superior a mais de 10 vezes (Center, 2007).

#### 2.1.1- Marcadores de lesão hepática

A alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), são transaminases cuja presença no sangue é considerada um sinal de lesão hepática.

Encontram-se em elevadas concentrações no fígado, mas também estão presentes noutros tecidos como nos rins, pâncreas, no músculo cardíaco e esquelético (Center, 2007).

Raramente, a concentração das transaminases pode estar elevada secundariamente a lesões musculares, estando nestes casos indicado quantificar a concentração sanguínea de creatinina quinase para averiguar a sua origem (Mesher, Rej, & Stokol, 1998).

Ambas se localizam no citosol dos hepatócitos, porém a AST possui uma isoenzima mitocondrial no Homem e no cão (Center, 2007).

Na presença de lesão nos hepatócitos ou alterações na permeabilidade das membranas, as transaminases são libertadas para corrente sanguínea (Center, 2007). A gravidade das lesões a nível celular é variável, podendo incluir apenas alterações na permeabilidade da membrana celular ou lesões necroinflamatórias (Center, 2007). O aumento da concentração sanguínea da ALT e da AST resulta principalmente de lesões na membrana dos hepatócitos (secundários a inflamação, hipoxia associada a shunts portossistémicos e congestão hepática passiva, por exemplo), presença de xenobióticos, neoplasias), alterações na permeabilidade da membrana ou ainda alterações no metabolismo celular (BSAVA, 2005).

##### 2.1.1.1- Alanina aminotransferase

Apesar de estar presente em vários tecidos, ALT é considerada um marcador específico de lesão hepática em clínica de animais de companhia (Center, 2007). Esta enzima encontra-se presente em maior quantidade no fígado, mas também se encontra em tecidos extra-

hepáticos, nomeadamente nos rins, músculo cardíaco, músculo esquelético, pâncreas, tecido adiposo e cérebro (BSAVA, 2005).

O tempo de semi-vida da ALT corresponde entre 40 a 61 horas no cão mas no gato é de apenas 3,5 horas (Lawrence & Steiner, 2017). Por esta razão, alterações na concentração sérica da ALT, mesmo que ligeiras, são muitas vezes consideradas de relevância clínica superior no gato (Lawrence & Steiner, 2017).

Apesar do aumento da ALT em doenças hepáticas agudas ser, em sentido lato, proporcional à quantidade de hepatócitos lesados, é um erro conferir demasiado significado à sua magnitude (Center, 2007). Aumentos significativos da sua concentração no sangue tendem a ocorrer na presença de necrose hepatocelular e inflamação e podem estar associados a causas traumáticas, intoxicações (como metais pesados e xilitol) e doenças inflamatórias e infecciosas (Center, 2007).

Como foi mencionado anteriormente, a ALT é considerada um marcador de lesão hepatoespecífico, no entanto, esta enzima por si só não diferencia doenças hepáticas primárias de secundárias (Center, 2007).

Não é de todo raro verificar-se um aumento da sua concentração até 5 vezes o limite superior do IR em cães com doenças gastrointestinais, em quadros de diabetes mellitus (por infiltração lipídica), hipoxia, anemia hemolítica, e, secundariamente, a sépsis e endotoxémia (Center, 2007).

#### 2.1.1.2- Aspartato aminotransferase

Ao contrário da ALT, a AST encontra-se em quantidades significativas no músculo esquelético, cérebro, fígado, rins, eritrócitos e cardiomiócitos, pelo que é uma enzima menos específica de lesão hepática (Center, 2007). Assim, a presença de hemólise *in vitro*, ou lesões musculares, podem resultar num aumento ligeiro a moderado nos valores da AST, cuja valorização dependerá do quadro clínico (Stockham & Scott, 2002).

Outra diferença subtil em relação à ALT é a sua localização intracelular: 80% da AST localiza-se no citosol dos hepatócitos e 20% localiza-se nas mitocôndrias (sendo a primeira a mais importante em Medicina Veterinária), por outro lado, a ALT localiza-se no citosol das células (Willard & Tvedten, 2012).

O tempo de semi-vida da AST é inferior ao da ALT nos animais de companhia (Center, 2007). No cão, corresponde a cerca de 22 horas (mas estão relatados intervalos de tempo superiores) e no gato, o tempo de semi-vida da AST é de apenas 77 minutos (Hoffmann, 2009). Neste último, observou-se que a concentração sanguínea desta enzima é um marcador de lesão mais sensível em quadros que envolvam necrose hepática, colangiohepatite, doenças mieloproliferativas, linfoma com infiltração a nível do fígado e obstruções crónicas do ducto biliar (Center, 2007).

### 2.1.2- Marcadores de colestase

A colestase pode ter causas hepáticas ou extra-hepáticas (WSAVA, 2006). Causas hepáticas podem incluir a presença de cálculos biliares, neoplasias hepáticas primárias (carcinomas biliares, carcinomas hepatocelulares) e alterações metabólicas como acumulações lipídicas nos hepatócitos (processos que ocorrem em quadros de diabetes mellitus e lipidose hepática (WSAVA, 2006). O aumento na concentração sérica da GGT e da FAS, está associado a colestase ou à hiperplasia das vias biliares por indução enzimática, e tende a ocorrer de forma paralela (Lawrence & Steiner, 2017).

A colestase pode ocorrer através de vários mecanismos tais como, secundariamente, a colangite e/ou ao aumento do tamanho dos hepatócitos e dos canalículos biliares (Center, 2007).

#### 2.1.2.1- Fosfatase alcalina

A fosfatase alcalina localiza-se na membrana das células epiteliais que formam os canalículos biliares e sinusoides e está envolvida na hidrólise de ésteres de fosfato, no entanto, a sua função exata é pouco conhecida (Center, 2007).

O aumento sérico da FAS ocorre por indução e acumulação desta enzima nas membranas dos capilares sinusoides, processo que demora cerca de 8 horas, pelo que podem não se verificar alterações na presença de processos agudos de colestase (Sturgess, 2017).

A FAS possui várias isoenzimas presentes nos rins, na placenta, intestinos, ossos e fígado dos animais de companhia (Center, 2007).

Os rins e o intestino raramente contribuem para o aumento da enzima no sangue pois são excretadas na urina e nas fezes, respetivamente, e possuem um tempo de semi-vida curto, (inferior a 6 minutos no cão e inferior a 2 minutos no gato), tal como o tempo de semi-vida da forma placentária (Center, 2007). A forma óssea tem a sua concentração sérica aumentada no cão e no gato até aos 7 meses de idade, podendo também estar aumentada, por exemplo, em quadros de hiperparatireoidismo secundário a insuficiência renal, tumores ósseos e osteomielite (Ettinger et al., 2017). A existência de isoenzimas é uma limitação para o uso da fosfatase alcalina no diagnóstico de doenças hepáticas, particularmente no cão (Center, 2007).

No cão, apenas 3 isoenzimas têm atividade sérica: a forma hepática, a forma induzida por glucocorticoides e a forma óssea (Center, 2007). Por outro lado, no gato, apenas a isoenzima hepática e óssea são relevantes na interpretação das provas bioquímicas, estando desprovidos da isoenzima induzida por glucocorticoides (Center, 2007).

Para além da colestase, as outras duas principais causas do aumento da concentração sanguínea de FAS incluem a indução por fármacos e o aumento da atividade dos osteoblastos (Center, 2007).

A isoenzima induzida por glucocorticoides aumenta não só em resposta ao uso de medicamentos deste tipo, mas também secundariamente a valores de cortisol endógeno elevados (Center, 2007). Contudo, a isoenzima hepática também pode ser induzida por glucocorticoides, pelo que a diferenciação de ambas as isoenzimas não aparenta ser particularmente vantajosa para a prática clínica (Berent & Tobias, 2009). A concentração da FAS induzida por glucocorticóides pode ser diferenciada incubando o soro sanguíneo a temperaturas elevadas, pois esta isoenzima é termorresistente (mantendo-se estável entre os 56 e 65°C), ao contrário da forma hepática e óssea, que são termossensíveis (Stockham & Scott, 2002).

O tempo de semi-vida sérico da FAS hepática e da FAS induzida por glucocorticóides corresponde a cerca de 70 horas no cão e 6 horas no gato (Center, 2007).

Por fim, foi ainda demonstrado que os cães da raça Terrier escocês possuem concentrações séricas de fosfatase alcalina superiores, independentemente da idade e da presença de doenças associadas ao aumento destas enzimas, nomeadamente, doenças hepáticas primárias, diabetes mellitus e hiperadrenocorticism (Nestor, Holan, Johnson, Schall, & Kaneene, 2006). No estudo de Nestor et al. (2006), os cães desta raça e com doenças associadas ao aumento da concentração sanguínea da FAS, tiveram valores médios de 2073 U/L, tendo este valor decrescido para 909 U/L nos cães do grupo de controlo. Por outro lado, em cães sem doenças associadas ao aumento da concentração sérica de FAS, também se relataram variações significativas entre os grupos da raça Terrier escocês e o grupo de controlo, com valores médios respetivos de 1349 U/L e 228 U/L.

#### 2.1.2.2- Gamaglutamil transferase

A GGT participa na formação do glutamato e regula o transporte de aminoácidos através das membranas celulares, desempenhando um papel importante nas reações de redução-oxidação (Center, 2007). Encontra-se na membrana das células epiteliais das vias biliares e nos hepatócitos, porém, ao contrário da FAS, uma pequena quantidade da GGT também se encontra no citoplasma e nos microsomas destas células (Sturgess, 2017).

Existem isoenzimas distribuídas em vários tecidos: pâncreas, rins, epitélio das vias biliares e hepatócitos, intestinos, baço, coração, pulmões, músculo esquelético, eritrócitos e glândula mamária (Center, 2007). Nos animais de companhia, a GGT encontra-se em maior concentração no pâncreas e nos rins, no entanto é imediatamente excretada na urina e para o lúmen do ducto pancreático (Center, 2007).

Por esta razão, presume-se que a maior parte da GGT circulante no sangue tenha origem hepática (Center, 2007).

Os cachorros exibem aumentos marcados na concentração sérica GGT durante os primeiros 3 dias de vida por ingestão do colostro, mas tal não é observado em gatinhos (Center, 2007).

O tempo de semi-vida da GGT não se encontra bem estabelecido em ambas as espécies (Ettinger et al., 2017).

No cão, a sensibilidade da GGT em doenças hepatobiliares ronda os 40 %, no entanto tem boa especificidade (87%) (Center, 2007). No gato, esta enzima é mais sensível (86%) mas menos específica (67%) que a FAS para indicar doenças hepatobiliares (Sturgess, 2017).

No entanto, uma vez que o tempo de semi-vida da FAS é muito reduzido no gato (6 horas), considera-se que a GGT é uma enzima marcadora de colestase mais sensível para a maioria das doenças hepáticas nesta espécie (Lawrence & Steiner, 2017).

## 2.2- Testes e parâmetros de função hepática

Os testes de função hepática permitem avaliar a capacidade metabólica do fígado através da concentração de substâncias endógenas ou exógenas na corrente sanguínea (BSAVA, 2005). Tais testes incluem concentração sérica de bilirrubina total, de amónia e de ácidos biliares (Lawrence & Steiner, 2017).

### 2.2.1- Bilirrubina

A bilirrubina forma-se a partir da remoção dos eritrócitos senescentes da corrente sanguínea pelo sistema mononuclear fagocitário a nível do fígado, baço e medula óssea. A hemoglobina dos eritrócitos é degradada pelas células do sistema mononuclear fagocitário em ferro, monóxido de carbono, globina e biliverdina, sendo esta última posteriormente degradada em bilirrubina (Lawrence & Steiner, 2017).

De seguida, a bilirrubina não conjugada é libertada pelas células fagocitárias, liga-se à albumina e é transportada para o fígado onde é conjugada pelos hepatócitos, tornando-se hidrossolúvel (Rothuizen, 2009). No cão, uma parte da bilirrubina é conjugada nos rins, assim na fita de urina resultados positivos (++) podem ser normais, particularmente em machos. Por outro lado, no gato, o limiar de excreção renal é muito superior (cerca de 9 vezes superior) e a conjugação ocorre apenas nos hepatócitos, pelo que a presença de bilirrubina na urina será sempre um sinal patológico (Sturgess, 2017).

A bilirrubina conjugada que é excretada para os canalículos biliares chega aos intestinos como constituinte da bília. No lúmen intestinal a microbiota forma urobilinogénio e estercobilina. O urobilinogénio pode ser reabsorvido e posteriormente eliminado da circulação pelos hepatócitos ou por filtração urinária (BSAVA, 2005).

Os dois principais mecanismos envolvidos na hiperbilirrubinemia incluem o aumento da sua produção e a colestase (redução do fluxo biliar), processos que podem resultar de causas pré-hepáticas, hepáticas ou pós-hepáticas (Rothuizen, 2009).

O plasma torna-se icterico quando a bilirrubina se encontra em concentrações entre os 0,5 mg/dl a 1 mg/dl, e no exame físico a icterícia pode-se manifestar na presença de valores séricos entre os 3 a 5 mg/dl (Ettinger et al., 2017).

A icterícia está presente em cerca de 10% dos animais com doença hepática e pode persistir durante semanas após a resolução clínica da doença (Ettinger et al., 2017). Tal ocorre porque a bilirrubina conjugada que entra em circulação se liga irreversivelmente à albumina (formando a delta-bilirrubina), que possui um tempo de semi-vida de aproximadamente 10 a 14 dias (Rothuizen, 2009).

#### 2.2.1.1- Hiperbilirrubinemia pré-hepática

A hiperbilirrubinemia pré-hepática ocorre secundariamente à hemólise de eritrócitos, ou seja, quando a produção excessiva de bilirrubina excede a capacidade metabólica do fígado (BSAVA, 2005). É distinguível das outras causas pela presença concomitante de anemia moderada a grave, que corresponde a um hematócrito inferior a 23% no cão e inferior a 18% no gato, com ou sem presença de esferócitos no esfregaço sanguíneo e/ou de teste de Coombs positivo (Ettinger et al., 2017; Sturgess, 2017).

A causa mais frequente de hiperbilirrubinemia pré-hepática é a anemia hemolítica imuno-mediada (BSAVA, 2005). Outras etiologias possíveis incluem a presença de hemoparasitas (por exemplo, *Babesia* spp e *Mycoplasma* spp), anemia hemolítica induzida por hipofosfatemia, isoeitrolise neonatal, reações transfusionais e intoxicações por Zinco (BSAVA 2005; Lawrence & Steiner 2017).

#### 2.2.1.2- Hiperbilirrubinemia hepática (parenquimatosa) e pós-hepática (obstrutiva)

A hiperbilirrubinemia hepática está associada a quadros mais graves com perda de função do fígado e colestase intra-hepática (Ettinger et al., 2017).

No cão, as causas frequentes incluem lesões hepáticas agudas, hepatotoxinas (como o xilitol, adoçante que pode causar quadros de necrose hepática aguda nos animais de companhia), hepatite crônica, doenças infecciosas (como leptospirose), neoplasia e sépsis. (Lawrence & Steiner, 2017). Por outro lado, no gato, doenças frequentemente implicadas são a colangite ou colangiohepatite, a lipidose hepática, doenças infecciosas como a peritonite infecciosa felina (PIF) e a toxoplasmose, e, tal como nos cães, neoplasias e sépsis (Lawrence & Steiner, 2017).

Por fim, a hiperbilirrubinemia pós-hepática ocorre secundariamente à obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos podendo resultar de várias etiologias como neoplasias nos ductos biliares, colecistite, colelitíase, mucocélios da vesícula biliar, pancreatite e rotura do ducto ou da vesícula biliar (Lawrence & Steiner, 2017).

Teoricamente, o aumento da concentração de bilirrubina no sangue por causas pós-hepáticas deve-se ao aumento da forma conjugada (BSAVA, 2005). No entanto, a forma não conjugada também se encontra aumentada devido à perda de função dos hepatócitos (secundária às lesões nestas células causadas pela colestase) (BSAVA, 2005). Por esta razão a medição



diferenciada de bilirrubina conjugada e não conjugada não é vantajosa na distinção das causas de hiperbilirrubinemia (Ettinger et al., 2017).

### 2.2.2- Amónia

A amónia deriva principalmente do catabolismo bacteriano no intestino de compostos azotados (as proteínas da dieta e hemorragias gastrointestinais, quando presentes) (Buob, Johnston, & Webster, 2011). Difunde-se pela mucosa intestinal e chega ao fígado pela circulação portal, local onde é convertida em ureia, através do ciclo da ureia (Lawrence & Steiner, 2017).

É um parâmetro pouco sensível no diagnóstico de doenças hepatobiliares, pois é necessária uma perda de função hepática significativa para que os níveis de amónia aumentem (Berent & Tobias, 2009). A concentração sanguínea do ião amónia pode aumentar secundariamente a shunts portossistémicos ou a insuficiência hepática fulminante (Ettinger et al., 2017).

Menos frequentemente, a hiperamoniémia pode ainda dever-se a causas congénitas que envolvam alterações no ciclo da ureia, deficiências enzimáticas ou deficiência em cobalamina (Ettinger et al., 2017), obstruções do trato urinário com presença de bactérias produtoras de urease (Rothuizen, 2009) e tratamentos com L-asparaginase (Ettinger et al., 2017).

Apesar de várias toxinas estarem implicadas na encefalopatia hepática, a amónia é considerada a mais relevante, porém, os testes dinâmicos de medição dos ácidos biliares são preferíveis como método para avaliar a função hepática (Ettinger et al., 2017).

Tal deve-se à sensibilidade e especificidade superior relatada pelos estudos e, também, ao facto de a manipulação de amostras para medição de amónia ser pouco prática, exigindo uma refrigeração imediata e um processamento nos primeiros 30 minutos após a colheita de sangue (Hoffmann, 2009).

### 2.2.3- Ácidos biliares

Na ausência de icterícia, ou aumento da bilirrubina total no sangue, os testes dinâmicos de ácidos biliares são o método de eleição para avaliar a função hepática (Ettinger et al., 2017). Os ácidos biliares são os principais constituintes da bília, e a sua função consiste em facilitar a digestão e absorção da gordura da dieta através da formação de micelas no lúmen intestinal (BSAVA, 2005). Durante a digestão, a mucosa duodenal secreta colecistoquinina, que estimula a contração da vesícula biliar (Rothuizen, 2009).

O ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico são ácidos biliares primários e são sintetizados no fígado, partir do colesterol (BSAVA, 2005). Uma porção dos ácidos biliares primários é utilizada pelas bactérias intestinais que sintetizam os ácidos biliares secundários: o ácido desoxicólico e o ácido litocólico (BSAVA, 2005). Durante a digestão, cerca de 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo e transportados para o fígado pela circulação entero-

hepática, o que permite que sejam re-aproveitados várias vezes durante a refeição (Ruland, Fischer & Hartmann, 2010).

Simultaneamente, o fígado continua a sintetizar uma pequena quantidade de ácidos biliares para compensar as perdas nas fezes, no entanto, a maior parte dos ácidos biliares deriva da circulação entero-hepática e não da produção imediata no fígado (BSAVA, 2005).

Os valores sanguíneos de ácidos biliares podem estar elevados devido à presença de shunts portossistêmicos, doenças hepáticas parenquimatosas ou colestase (incluindo obstruções das vias biliares) (Ettinger et al., 2017). Apesar da medição dos ácidos biliares ser considerada uma prova de função hepática, o que refletem é a eficiência do ciclo entero-hepático (Sturgess, 2017).

Os testes dinâmicos consistem na medição dos ácidos biliares em duas fases: após 12 horas de jejum (ácidos biliares pré-prandiais) e 2 horas após a ingestão de uma refeição (ácidos biliares pós-prandiais) (Ettinger et al., 2017).

Nos animais de companhia, os valores relatados pelos estudos para a detecção de shunts portossistêmicos corresponderam a 99% de sensibilidade e entre 95 a 100% de especificidade (Berent & Tobias, 2009). Assim, apesar de ser um método de diagnóstico útil na suspeita de shunts portossistêmicos, a sensibilidade da medição dos ácidos biliares na presença de outras doenças hepáticas varia (Ettinger et al., 2017). Por exemplo, num estudo realizado por Rothuizen et al. (2017), a sensibilidade da medição dos ácidos biliares em cães da raça Labrador com hepatite aguda e crónica resultou numa sensibilidade de 15% e de 13% respetivamente, já a especificidade correspondeu a 90% para ambas as doenças.

### 2.3- Outros parâmetros potencialmente alterados em doenças hepatobiliares

As doenças hepáticas e das vias biliares podem resultar em alterações na síntese proteica e no metabolismo da glucose, lípidos e ureia (BSAVA, 2005).

O colesterol, as proteínas totais, a albumina, a ureia, a glucose e os fatores de coagulação são considerados parâmetros de função hepática (Sturgess, 2017). Uma vez que o fígado possui uma capacidade de reserva significativa, alterações nestes parâmetros ocorrem quando há uma perda de 70 a 80% da função hepática, pelo que tendem a indicar doenças graves e em estádios avançados (Sturgess, 2017).

#### 2.3.1- Colesterol

O fígado tem um papel central no metabolismo dos lípidos, incluindo a síntese de colesterol, no entanto, este parâmetro tem pouca utilidade para diagnóstico de doenças hepáticas e frequentemente encontra-se dentro dos intervalos de referência em doentes hepáticos (Lawrence & Steiner, 2017).

A diminuição dos níveis de colesterol pode ocorrer em quadros graves de insuficiência hepática ou na presença de shunts portossistêmicos (Lawrence & Steiner, 2017). Por outro

lado, a hipercolesterolemia pode existir secundariamente a colestase devido à redução da sua excreção na biliar (Sturgess, 2017).

A lipémia ocorre em várias doenças envolvidas em hepatopatias secundárias como diabetes mellitus, hipotireoidismo e hiperadrenocorticism (BSAVA, 2005).

### 2.3.2- Proteínas, ureia e glucose

Toda a albumina do organismo é proveniente do fígado, bem como as alfa e beta-globulinas (BSAVA, 2005). Em doentes hepáticos, a hipoalbuminémia tende a resultar da presença de shunts portossistêmicos ou perda de função hepatocelular grave, como em doenças crônicas (BSAVA, 2005). Sendo uma proteína de fase aguda negativa, a concentração sanguínea de albumina pode estar ligeiramente reduzida em doenças hepáticas agudas (BSAVA, 2005; Sturgess, 2017).

A insuficiência hepática pode resultar numa diminuição da conversão de amônia em ureia, mas estes valores também podem estar diminuídos em quadros de poliúria-polidipsia e devido à redução do aporte proteico (Sturgess, 2017).

A homeostasia do organismo é extremamente eficaz a manter a glicemia, pelo que a hipoglicemia por causas hepáticas, quando presente, é um dos últimos parâmetros a ser afetado (Sturgess, 2017).

### 2.4- Hematologia

A anemia pode ocorrer de forma concomitante com doença hepática, considerando-se que diminuições ligeiras a moderadas no hematócrito estão particularmente associadas a quadros de doença crônicos, como por exemplo, perda de sangue para o trato gastrointestinal (secundariamente a hipertensão portal) e hemorragias internas, resultantes de alterações na hemostase, presença de neoplasias ou, mais raramente, rotura hepática por aumento da friabilidade do parênquima (por exemplo, em quadros de amiloidose) (Beatty et al., 2002; Ettinger et al., 2017).

O sequestro de plaquetas, na presença de hepatomegalia, e a coagulação intravascular disseminada (CID) são as causas mais frequentes de trombocitopenia em doentes hepáticos (Nelson et al., 2014).

As alterações no metabolismo lipídico têm repercussões na membrana celular dos eritrócitos, detetando-se por vezes poiquilocitose durante a avaliação do esfregaço sanguíneo (Nelson et al., 2014).

Não existem alterações no leucograma que sejam patognomônicas de doença hepática (BSAVA, 2005). Por vezes, pode-se verificar a presença de um leucograma inflamatório<sup>1</sup> em doenças hepáticas agudas (como quadros de leptospirose, por exemplo), ou em doenças

---

<sup>1</sup> Que normalmente se caracteriza pela presença de neutrofilia com ou sem monocitose e linfopenia ou linfocitose, dependendo da causa do estímulo inflamatório (BSAVA, 2005).

crônicas graves e doenças neoplásicas associadas a necrose de nódulos tumorais (BSAVA, 2005).

## 2.5- Urianálise

As alterações na urianálise mais consistentes (porém inespecíficas) com a presença de doenças hepatobiliares são a bilirrubinúria e a presença de cristais de biureto de amónia (Nelson et al., 2014).

Os cristais de biureto de amónia ocorrem em insuficientes hepáticos ou na presença de shunts portossistêmicos, contudo, algumas raças estão predispostas a este tipo de cristalúria na ausência de doença hepatobiliar, tal como o Dálmata, o Bulldog inglês, e ainda possivelmente, em gatos de raça siamesa (Houston, Moore, Favrin, & Hoff, 2004; Ettinger et al., 2017).

Na presença de shunts portossistêmicos ou doenças do parênquima hepático graves pode ocorrer hipostenúria persistente devido à baixa concentração de ureia (perda de hipertonicidade medular renal) ou pela presença de PU-PD secundária a alterações no metabolismo hormonal (com diminuição da capacidade de metabolização e eliminação do cortisol) (Nelson et al., 2014).

## 3- Marcadores de doença hepatobiliar em estudo

Num estudo que incluiu uma amostra de 191 cães clinicamente saudáveis, mas com alterações histológicas no fígado, verificou-se que a sensibilidade da concentração sanguínea da ALT e da FAS correspondeu apenas a 45% e 15 %, respetivamente (Rothuizen et al., 2017). Desta forma têm sido investigados outros potenciais marcadores de lesão hepática, como a interleucina 6 (IL-6), a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), a proteína C reativa (CRP), o rácio AST/ALT, vários tipos de microRNA e o ácido hialurónico (Raghu, Ekena, Cullen, Webb, & Trepanier, 2018).

### 3.1- CRP, IL-6, MCP-1 e rácio AST/ALT

A proteína C reativa é um marcador de inflamação inespecífico e pode estar aumentada numa grande variedade de doenças incluindo pancreatite, pneumonia bacteriana e inflamação no período pós-operatório (Raghu et al., 2018). O estudo de Raghu et al. (2018) permitiu concluir que a proteína C reativa e o rácio AST/ALT não se correlacionam com a lesão hepática e a deposição de fibrose no fígado. A IL-6 e a MCP-1 também foram avaliadas porque desempenham um papel importante na inflamação e na fibrose, tendo estudos anteriores de Medicina Humana correlacionado as suas concentrações com alterações histológicas (Raghu et al., 2018).

A IL-6 está envolvida na regeneração hepática e a MCP-1 é secretada pelas células de Kupffer, hepatócitos, e células de Ito, resultando num recrutamento dos monócitos e na ativação de macrófagos (Zachary & McGavin, 2013; Raghu et al., 2018).

O valor médio sanguíneo da IL-6 esteve aumentado em graus de fibrose hepática avançada ( $P=0,05$ ) e correspondeu ao dobro dos valores obtidos em animais com pontuações de fibrose inferiores (na escala F1 e F2 do sistema METAVIR), tendo estes valores médios correspondido a 15,5 pg/ml e 7,6 pg/ml, respetivamente<sup>2</sup>. No estudo de Raghu et al. (2017), a fibrose hepática avançada foi definida histologicamente pela presença de alterações significativas na organização do parênquima sem ainda se ter instalado a fase irreversível de cirrose (Desmet, Gerber, Hoofnagle, Manns, & Scheuer, 1994).

A concentração sérica de MCP-1 foi superior ( $p=0,008$ ) na presença de necrose e inflamação hepática, tendo o valor médio correspondido a 444 pg/ml nesse grupo e, no grupo sem lesões histológicas, correspondeu a 326 pg/ml, tendo, porém, ocorrido sobreposição entre ambos os grupos (Raghu et al., 2018).

Assim, existiu sobreposição entre a gravidade das alterações histopatológicas e (necrose, inflamação e fibrose) e a concentração de IL-6 e de MCP-1 (Raghu et al., 2018).

### 3.2-microRNA

Os microRNA são um tipo de RNA não codificante, cuja função consiste em regular a expressão genética (Oosthuyzen et al., 2018).

Possuem uma função importante a nível do fígado e são considerados biomarcadores de doença hepatobiliar promissores em Medicina Humana (Dirksen et al., 2016). Têm como vantagem a sua especificidade para vários órgãos, a facilidade na sua medição e amplificação (recorrendo à técnica de PCR e utilizando amostras de sangue) e a sua relativa estabilidade (Oosthuyzen et al., 2018).

Em Medicina Veterinária, já foram estudados vários tipos de microRNA (miR) importantes a nível hepático, incluindo o miR-21, miR-122, miR-126, miR-148a, miR-200c e miR-222 (Dirksen et al., 2016).

O miR-122 aparenta ser o mais relevante, pois representa cerca de 70% de todo o microRNA hepático (Oosthuyzen et al., 2018). No entanto, o mecanismo de libertação e eliminação em animais saudáveis permanece desconhecido (Spee et al., 2018).

No estudo de Oosthuyzen et al. (2018) verificou-se que o miR-122 permitiu identificar cães com lesão hepática com precisão, tendo uma sensibilidade de 77% e uma especificidade de 97%. Apesar de neste estudo ter sido utilizada uma amostra de 120 cães saudáveis, 100 cães com doenças que não envolveram o fígado nem vias biliares, e 30 cães com doença hepatobiliar, são ainda necessários mais estudos que permitam continuar a determinar a utilidade clínica do doseamento de miR-122 no cão (Oosthuyzen et al., 2018).

---

<sup>2</sup>A escala METAVIR, utilizada em Medicina Humana, classifica os vários graus de fibrose de forma semi-quantitativa, dividindo a deposição de fibrose em 4 categorias (de F0 a F4), sendo F0 a ausência de fibrose, F1 fibrose ligeira (fibrose nas zonas porta apenas), F2 fibrose moderada (afeta das zonas porta e existem alguns septos), F3 fibrose grave (zonas porta fibróticas e vários septos que alteram a arquitetura do parênquima hepático) e, por fim a fase de cirrose (F4), caracterizada pela presença de nódulos no parênquima rodeados por septos fibrosos (Desmet et al., 1994).

### 3.3-Ácido hialurónico

Os níveis circulantes de ácido hialurónico resultam da sua produção em vários tecidos, estando presente em maiores concentrações na pele, no esqueleto e nas articulações e em quantidades mínimas no fígado (é produzido a nível hepático pelas células de Ito) (Fraser, Laurent, & Laurent, 1997).

Quando entra em circulação, cerca de 90% do ácido hialurónico é removido do sangue pelas células endoteliais dos sinusoides hepáticos (Seki et al., 2010).<sup>3</sup>

Este glicosaminoglicano começou por ser estudado como biomarcador para avaliar a eficácia da correção de shunts portossistémicos, pois teoricamente, na presença de um shunt, a diminuição do fluxo sanguíneo resulta numa redução da eliminação de ácido hialurónico pelos capilares hepáticos (Seki et al., 2010).

Posteriormente colocou-se a hipótese de ser interessante como marcador de fibrose hepática, tendo sido estudado na tentativa de reduzir a necessidade de realizar biópsias, um método invasivo e que acarreta riscos (particularmente em doentes hepáticos que podem ter alterações na coagulação) (Glińska-Suchocka, Orłowska, Spuzak, Jankowski, & Kubiak, 2015).

No estudo de Grinwis et al., (2018) utilizou-se um grupo de controlo constituído por 41 cães saudáveis e um outro grupo constituído por 41 cães com doença hepatobiliar, tendo este último sido posteriormente dividido em subgrupos de acordo com a classificação da WSAVA<sup>4</sup>. Verificou-se que a concentração sanguínea de ácido hialurónico (quantificada recorrendo à técnica de ELISA) está aumentada em animais com fibrose hepática avançada (classificação F3 da escala METAVIR), cirrose e na presença de shunts portossistémicos.

É de salientar que a concentração do ácido hialurónico como biomarcador dependeu do grau de fibrose, o que diminui a sua fiabilidade como biomarcador de fibrose em fases iniciais (Grinwis et al., 2018).

Os resultados relativos à presença de shunt PS corroboraram o estudo anteriormente realizado por Seki et al., (2010), no qual se verificou que o valor sanguíneo de ácido hialurónico é superior em cães com shunts PS quando comparados com os valores em cães saudáveis ( $p < 0,001$ ): numa amostra de 29 cães com shunt PS o valor médio correspondeu a 234 ng/ml, já no grupo de controlo (10 cães adultos saudáveis da raça Beagle) o valor médio decresceu para 67 ng/ml. Contudo, continuam a ser necessários estudos que incluam um número de amostras superior (Grinwis et al., 2018).

---

<sup>3</sup> O ácido hialurónico é também eliminado nos linfonodos, e, em tecidos de maior densidade (como os ossos e as cartilagens), a sua metabolização ocorre localmente por degradação lisossomal (Fraser, Laurent & Laurent, 1997).

<sup>4</sup> Os grupos incluíram: grupo com shunt PS, grupo com doenças do parênquima (subdivididas em fibrose ligeira a moderada e fibrose avançada e cirrose), grupo com neoplasia hepática, grupo com doenças das vias biliares (Cepelch et al., 2018).

#### 4- Aparência ecográfica normal do fígado e das vias biliares

A presença de alterações e doenças hepatobiliares não pode ser excluída com base num exame ecográfico inalterado, devendo a informação fornecida ser integrada no historial clínico do animal (Thrall, 2013).

##### 4.1- Ecogenicidade e tamanho do fígado

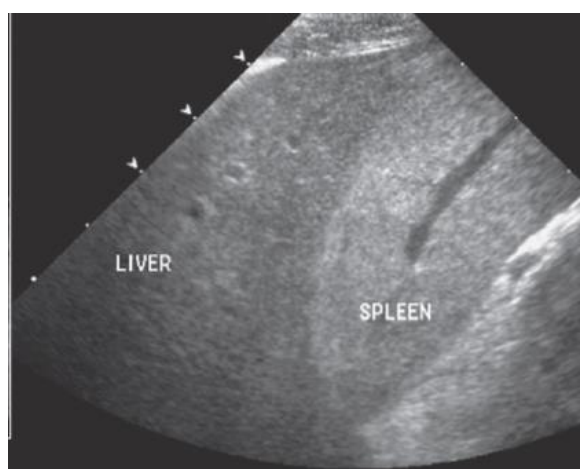
A ecogenicidade do parênquima hepático deve ser interpretada com cautela, pois, na presença de alterações ligeiras, há sempre uma vertente subjetiva nesta avaliação (Mannion, 2006; Thrall, 2013). Considera-se que a ecogenicidade do fígado é semelhante à do polo cranial do rim direito (podendo hiperecogénico ou hipoecogénico em relação a este) e é hipoecogénico em relação ao baço (Larson, 2016).

Ecograficamente não é possível indentificar os lobos hepáticos individualmente, exceto, por vezes na presença de líquido livre abdominal (Mattoon & Nyland, 2015).

O tamanho do fígado é outro parâmetro subjetivo, não sendo a ecografia o melhor método imagiológico para a sua avaliação (a radiografia ou a TAC terão uma maior utilidade nestes casos). Na avaliação da posição do fígado em relação à arcada costal deve-se considerar a conformação e raça do cão (Thrall, 2013).

Geralmente, na presença de microhepatia, a vesícula biliar parece ter grandes dimensões, e o desvio cranial do estômago limita a janela de visualização do fígado. Na presença de hepatomegalia o fígado pode prolongar-se de forma considerável caudalmente à arcada costal, muitas vezes com margens arredondadas (Larson, 2016).

Figura 1-Ecogenicidade do parênquima hepático (Fonte: Thrall, 2013).



#### 4.2- Vasos sanguíneos

Os vasos sanguíneos, estruturas tubulares ou circulares anecogénicas distinguem-se comparando a ecogenicidade da parede entre si, e em relação ao contraste com o parênquima hepático (Mattoon & Nyland, 2015). Os vasos porta possuem limites hiperecogénicos, já as veias hepáticas possuem margens de ecogenicidade menor e distribuem-se em direção ao hilo e veia cava caudal. A veia cava caudal passa na face dorsal do fígado, e a veia porta localiza-se ventralmente a esta, contudo, as artérias hepáticas não são normalmente visíveis com recurso a ecografia sem utilizar o Doppler (Larson, 2016)

Por vezes, a artéria hepática pode ser identificada dorsalmente à veia porta e ao ducto biliar comum (Mattoon & Nyland, 2015).

Figura 2- Veia porta («PV») e veia hepática («HV»), (Fonte: Thrall, 2013).



#### 4.3- Vesícula e ductos biliares

A vesícula biliar aparece como uma estrutura esférica ou oval, anecogénica, com reforço acústico posterior e de tamanho variável, localizada na porção cranioventral do fígado e à direita da linha média (Thrall, 2013). Apesar de não estarem estabelecidos intervalos normais, considera-se que a espessura da parede é inferior a 1 mm no gato e no cão tem entre 2 a 3 mm (Thrall, 2013).

No cão, é frequente a presença de lamas biliares no lúmen, que se manifestam como estruturas ecogénicas, móveis e desprovidas de sombra acústica (Larson, 2016). A nível microscópico, são definidas como uma mistura de cristais precipitados, glicoproteínas, proteínas, detritos celulares e mucina (Secchi et al., 2012).

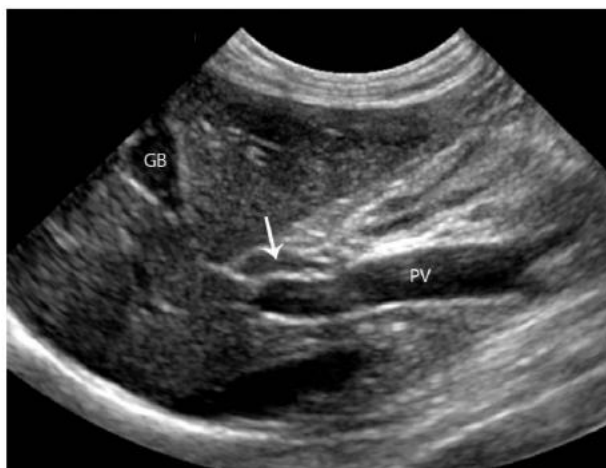
Apesar de não se compreender exatamente o mecanismo envolvido na sua formação, um estudo realizado por Tsukagoshi et al., 2012 corrobora a hipótese de estar associado a uma diminuição do esvaziamento da vesícula biliar, indicando assim alterações funcionais neste órgão. Por outro lado, as lamas biliares persistem em 88% dos cães assintomáticos no



período mínimo de um ano e não aparentam estar envolvidas no desenvolvimento de doenças da VB em cães saudáveis (Demonaco, Grant, Larson, Panciera, & Leib, 2016).

No cão, o ducto biliar comum não costuma ser facilmente visualizado ecograficamente, mas quando é possível, deve ter um diâmetro inferior a 3 mm (Center, 2009). No gato, o ducto biliar é detectado imediatamente ventral à veia porta como uma estrutura anecogénica e tubular rodeada por gordura hiperecogénica e seguido pela papila duodenal (como se encontra representado na figura 3).

Figura 3- Ducto biliar (seta branca), Fonte (Larson, 2016).



O diâmetro do ducto biliar no gato corresponde aproximadamente a 4 mm (Léveillé, Biller & Shiroma, 1970).

Os dutos intra-hepáticos não são visíveis ecograficamente, exceto quando se encontram dilatados (Larson, 2016). O ducto biliar e os ductos extrahepáticos são mais facilmente visualizados no gato (Mattoon & Nyland, 2015).

#### 4.4- Alterações difusas do parênquima hepático

As alterações difusas podem resultar numa alteração no tamanho, forma e ecogenicidade do fígado. Tal como a ecogenicidade e o tamanho normal do fígado, algumas alterações ecográficas podem ser muito subjetivas, particularmente quando são ligeiras (Mattoon & Nyland, 2015).

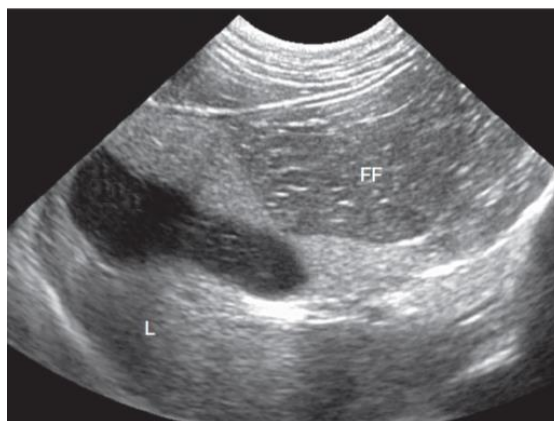
Relativamente às alterações na ecogenicidade, esta pode estar aumentada, pode manifestar-se pela presença de um parênquima hiperecogénico associado a nódulos hipoeecogénicos mal definidos, e ainda, mais raramente, uma diminuição da ecogenicidade do fígado (Larson, 2016).

#### 4.4.1- Aumento da ecogenicidade do parênquima hepático

Considera-se que a ecogenicidade do fígado está aumentada, quando o seu parênquima é significativamente mais ecogénico que o córtex renal e o baço, e os vasos porta aparentam ter uma ecogenicidade diminuída por redução do contraste (Mattoon & Nyland, 2015).

Esta alteração pode ser uma manifestação ecográfica de hepatopatias vacuolares (lipidose hepática, hepatopatias associadas a glucocorticoides), hepatite crónica (incluindo assim colangiohepatites e cirrose), e neoplasias, embora o aspeto ecográfico resultante destas últimas ser muito variável (Larson, 2016). O parênquima hepático em gatos com colangiohepatite pode estar normal, hiperecogénico, hipoecogénico, por vezes existindo hepatomegália (Center, 2009). A imagem abaixo representa uma ecografia hepática de gato com parênquima hiperecogénico («L») em relação à gordura falciforme («FF»).

Figura 4- Parênquima hepático hiperecogénico (Fonte: Mattoon & Nyland, 2015).



#### 4.4.2- Parênquima hepático ecogénico associado a nódulos hipoecogénicos mal definidos

As alterações heterogêneas no parênquima hepático são bastante frequentes (Mattoon & Nyland, 2015). As hepatites crónicas, hepatopatias vacuolares e fibrose, podem, para além de se manifestar simplesmente por um aumento de ecogenicidade do parênquima, estar também associadas à presença de nódulos hipoecogénicos de limites mal definidos (Larson, 2016). Outras causas incluem a hiperplasia nodular, fibrose, hepatopatias associadas a intoxicações, doenças de acumulação (amiloidose, por exemplo) ou presença simultânea de várias alterações (Larson, 2016).

#### 4.4.3- Diminuição da ecogenicidade do parênquima hepático

O parênquima hepático torna-se menos ecogénico que o córtex renal, fazendo contraste com os vasos porta cuja ecogenicidade aparenta ser superior (Mattoon & Nyland, 2015).

É uma alteração menos frequente, tendo como diagnósticos diferenciais hepatite e neoplasia, como linfossarcoma (Larson, 2016).

A congestão passiva também pode resultar num parênquima hepático hipoeecogénico em relação ao córtex renal, acompanhado de hepatomegália e aumento do diâmetro das veias hepáticas (Mattoon & Nyland, 2015). No entanto, tais alterações estão mais associadas a causas cardíacas do que a doenças hepáticas, podendo neste último caso incluir a obstrução do lúmen da veia cava devido a coágulos (trombose a nível da veia cava caudal) ou por compressão devido à presença de massas adjacentes à veia cava (Larson, 2016).

#### 4.4.4- Alterações focais

Os nódulos ou massas hepáticas têm um aspeto muito variado, podendo ser homogéneos ou heterogéneos em termos de ecogenicidade, cavitados, corresponder a quistos, ou conter gás (Larson, 2016). Todas as alterações ecográficas focais devem incluir a hiperplasia nodular benigna como diagnóstico diferencial, que se trata de uma alteração sem significado clínico (Larson, 2016). Outros diagnósticos diferenciais de alterações focais incluem a presença de tumores hepáticos ou metástases, abscessos, hematomas, quistos, cistoadenomas ou outras neoplasias, dermatite necrótica superficial, hepatite crónica, cirrose e hematopoiese extramedular (Larson, 2016).

As lesões «olho de boi» ou «sinal do alvo» manifestam-se ecograficamente como nódulos de centro hiperecogénico em relação à periferia, estando associadas a lesões malignas (metástases) ou benignas como hiperplasia nodular e cirrose (Mattoon & Nyland, 2015).

Figura 5- Lesão «olho de boi» evidenciada entre cursores (Fonte: Larson, 2016)



#### 4.4.5- Traumatismos, hematomas e torção de lobos hepáticos

Os traumatismos a nível hepático podem causar lacerações, hematomas subcapsulares ou rotura da cápsula tendo estas lesões uma aparência ecográfica muito variável (Mattoon & Nyland, 2015). O aspeto ecográfico de um hematoma varia ao longo do tempo da sua evolução: nas primeiras 24 horas de hemorragia, um hematoma tem um conteúdo hiperecogénico, tornando-se progressivamente menos ecogénico até ser totalmente reabsorvido e substituído por tecido de granulação, dificultando a sua deteção à ecografia

(Mattoon & Nyland, 2015). Por esta razão, a distinção de um hematoma de outras alterações como necrose, abscessos e neoplasias é impossível (Mattoon & Nyland, 2015).

Torções de lobos hepáticos ocorrem raramente nos animais de companhia, podendo resultar em necrose do tecido que se traduz num parênquima hepático hipoeecogénico ou de ecogenicidade mista (Mattoon & Nyland, 2015).

## **5- Padrões de alterações laboratoriais em doenças hepáticas**

### **5.1- Necrose hepatocelular, hepatite aguda e colangite**

Entre os vários tipos de doença hepatobiliar, é nos quadros de necrose e inflamação hepatocelular que a concentração sérica da ALT sofre um aumento mais acentuado (Center, 2007). Para além das alterações nos valores séricos da ALT, a necrose hepatocelular pode resultar também em aumentos séricos marcados da fosfatase alcalina, elevações variadas na GGT e AST, hiperbilirrubinémia, e redução dos parâmetros de síntese hepática (hipoglicemia, hipercolesterolemia e diminuição dos níveis de ureia), dependendo do tempo e gravidade do processo (Ettinger et al., 2017). O aumento da concentração sanguínea das transaminases pode persistir durante semanas até à resolução da causa incitante (Center, 2007).

#### **5.1.1-Colangiohepatites infecciosas no cão**

Atualmente, a causa infecciosa de doença hepática mais frequente no cão é a leptospirose, apesar de esta doença estar tipicamente associada a lesões renais (Rissi & Brown, 2014).

Em necroses hepáticas causadas por adenovírus tipo 1 (CAV-1), a concentração da ALT no soro pode aumentar cerca de 30 vezes o limite superior de referência e atinge valores máximos ao fim de 4 dias (Center, 2007).

As colangites bacterianas são consideradas como uma causa relativamente comum de doença hepatobiliar em animais de companhia (Smith et al., 2017).

Num estudo retrospectivo que incluiu uma avaliação de 460 casos de hepatite em cães, 27 dos animais preencheram os critérios de inclusão<sup>5</sup> para o diagnóstico de colangite bacteriana, colecistite bacteriana ou ambas (Tamborini et al., 2016). Nesses animais, as principais alterações laboratoriais corresponderam a aumentos séricos da ALT (24/26), hiperbilirrubinemia (20/26), hipercolesterolemia (13/22) presença de um leucograma inflamatório (21/24) e as bactérias mais frequentemente isoladas incluíram a *Escherichia coli* (17 isolados em 16 casos), *Enterococcus* spp, (8 em 6 casos) e *Clostridium* spp (5 em 5, dos quais 4 foram *Clostridium perfringens*). Em 26 dos 27 casos, as imagens ecográficas foram disponibilizadas, o que permitiu concluir que as alterações mais frequentes corresponderam

---

<sup>5</sup> No estudo de Tamborini et al. (2016), os critérios de inclusão corresponderam à presença de culturas bacterianas da biliar ou parede da VB positivas ou citologia de biliar com bactérias e sinais histopatológicos de colangite, colecistite ou ambas. Dados subsequentes como os valores das análises clínicas e imagens ecográficas não estiveram disponíveis para todos os animais que preencheram os critérios de inclusão. Ecograficamente, o aumento da espessura da parede da vesícula biliar e a distensão do ducto biliar foram definidos para valores iguais ou superiores a 3 mm.

à distensão do ducto biliar (10/26), aumento da espessura da parede da VB (9/26), distensão da VB (9/26), presença de lamas biliares (9/26), líquido livre abdominal (8/26), parênquima hepático heterogêneo (7/26), parênquima hepático hiperecogênico (6/26) e presença de mucocélios na vesícula biliar (6/26). Alterações relatadas com menor frequência incluíram a presença de colélitos (4/26), hepatomegália (3/26), gás na vesícula biliar (3/26), aumento da parede do ducto biliar (2/26), e ruptura da vesícula biliar (2/26).

No entanto, a etiopatogenia da colangite bacteriana no cão ainda é mal compreendida (Tamborini et al., 2016). Atualmente sabe-se que o fígado de cães saudáveis pode ter colônias bacterianas, como foi verificado num estudo realizado por Niza, Ferreira, Peleteiro & Vilela, (2004). No estudo mencionado, avaliaram-se os resultados bacteriológicos de amostras de parênquima hepático de 20 cães saudáveis, na qual 60% dos animais (n=12) apresentou crescimento bacteriano de diversas espécies, que incluiu microrganismos aeróbios, como *Pseudomonas cepacia*, anaeróbios facultativos (*Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp* e *E.coli*) e anaeróbios obrigatórios (como *Clostridium spp* e *Eubacterium moniliforme*). A espécie mais isolada foi *C.perfringens* (n=4, 20%).

É possível que, com o aumento da disponibilidade de várias técnicas, como a técnica de hibridização fluorescente *in vitro*, o papel das bactérias nas hepatites caninas se torne mais claro (Ettinger et al., 2017).

#### 5.1.2- Colangiohepatites infecciosas no gato

No gato, as infecções bacterianas hepáticas representam cerca de 15% dos casos de doença hepatobiliar (Ettinger et al., 2017). As hepatites virais podem incluir o vírus do FeLV, o calivírus, o coronavírus (PIF) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV). A etiopatogenia das lesões hepáticas no FeLV é mal conhecida, podendo ocorrer secundariamente à anemia (lesões secundárias à hipoxia) (Reinacher, 1989). Nos gatos com PIF, a hiperbilirrubinemia e hiperbilirrubinúria pode ocorrer devido à destruição eritrocitária, pois a presença de lesões hepáticas primárias em animais com PIF não é frequente e estes animais não costumam ter as enzimas hepáticas aumentadas (Ettinger et al., 2017). Por fim, na ausência de doenças concomitantes, o FIV raramente envolve doença hepática (Ettinger et al., 2017).

Como mencionado anteriormente, o aspeto ecográfico do parênquima hepático em quadros de colangiohepatite é variável (Larson, 2016). Relativamente às vias biliares e à vesícula biliar, por vezes ocorre um aumento da espessura da parede da VB, presença de lamas biliares e cálculos e o ducto biliar pode encontrar-se tortuoso, espessado e dilatado (Mattoon & Nyland, 2015). As lamas biliares são um achado pouco frequente no gato, tendo uma prevalência de 14% (Harran, D'Anjou, Dunn, & Beauchamp, 2011).

### 5.1.3- Colangite neutrofílica felina

No estudo realizado por Gagne, Weiss, & Armstrong (1996), que teve por objetivo descrever os achados de histopatologia hepática em gatos, 26% dos resultados tinham sinais de doença inflamatória. A colangite <sup>6</sup>neutrofílica (colangiohepatite se a infiltração de neutrófilos incluir não só os ductos biliares, mas também o parênquima hepático) é mais frequente nesta espécie, podendo ter um carácter agudo ou crónico (WSAVA, 2006).

### 5.1.4- Colangite linfocítica felina

Na colangite linfocítica felina, o quadro clínico e as alterações laboratoriais são semelhantes, no entanto, a hipergamaglobulinemia é o achado mais consistente (Otte, Penning, Rothuizen, & Favier, 2013). A etiologia suspeita de ambas as doenças difere: enquanto a colangite neutrofílica tem como causa a infeção bacteriana ascendente, na colangite linfocítica estudos recentes sugerem que se trate de uma doença imuno-mediada, mas a sua etiologia continua mal compreendida (WSAVA, 2006).

## 5.2- Alterações vasculares

As doenças hepáticas vasculares podem ter origem congénita ou adquirida. Dentro do primeiro grupo incluem-se os shunts portossistémicos (PS), a hipoplasia da veia porta (com ou sem<sup>7</sup> hipertensão portal associada), e alterações no fluxo eferente. As doenças hepáticas vasculares adquiridas incluem múltiplos shunts extra-hepáticos, que podem ocorrer secundariamente a fibrose hepática ou a malformações arteriovenosas (Ettinger et al., 2017).

### 5.2.1- Shunts portossistémicos

As doenças hepáticas congénitas do cão tendem a ter um modo de transmissão poligénico e ser resultantes da interação entre os genes e o ambiente (Watson, 2017).

Os sinais clínicos de shunt portossistémico podem incluir atrasos no crescimento, alterações comportamentais ou neurológicas indicativas de encefalopatia hepática (*head pressing*, cegueira intermitente, ataxia, convulsões) e poliúria-polidipsia (Ettinger et al., 2017). Se não existir inflamação e colestase associadas, como pode ocorrer na presença de shunts congénitos, os valores séricos das enzimas hepáticas podem estar dentro dos intervalos de referência ou ligeiramente aumentadas, particularmente a ALT e a FAS (BSAVA, 2005).

---

<sup>6</sup> Uma classificação mais recente da World Small Animal Association (WSAVA, 2006) diferenciou a colangite em quatro tipos: colangite neutrofílica, colangite linfocítica, colangite destrutiva, colangite crónica associada à parasitose por tremátodes.

<sup>7</sup> A hipoplasia da veia porta sem hipertensão portal associada era antigamente denominada «displasia microvascular» (Ettinger et al, 2017).

Na suspeita da presença de shunt portossistêmico, o teste dinâmico de ácidos biliares (AB) é o método de eleição para avaliar a produção, excreção e circulação enterohepática. Uma pequena percentagem de animais pode ter os AB pós-prandiais normais com valores pré-prandiais elevados, no entanto, o mais frequente é os primeiros estarem normais e os AB pós-prandiais estarem aumentados (Bohling, Wright, Ballagas, Tillson, & Winkler, 2014).

A hipoalbuminémia, hipoglicémia, e diminuição dos níveis de colesterol e de ureia são outras alterações possíveis e indicativas de redução da capacidade de síntese hepática (Ettinger et al., 2017). Apesar de não ser possível distinguir shunts PS adquiridos de shunts PS congénitos com base nas alterações clínicas, existem estudos que demonstraram algumas diferenças entre os dois grupos. A diferenciação da origem do shunt é fundamental para a abordagem terapêutica, pois um shunt congénito tipicamente requer correção cirúrgica, o que não ocorre na presença de shunts adquiridos. No estudo de German et al., (2012) avaliou-se a prevalência de sinais clínicos e alterações laboratoriais entre 62 cães com shunts PS congénitos e 31 cães com shunts PS adquiridos, tendo os animais de ambos os grupos idades inferiores a 30 meses. Concluiu-se que no grupo dos shunts PS congénitos os sinais neurológicos eram mais prevalentes (16/31 shunts PS adquiridos, 46/62 shunts PS congénitos), enquanto no grupo dos shunts PS adquiridos um maior número de animais teve ascite (14/31 shunts PS adquiridos e 1/62 shunts PS congénitos), sem existirem, no entanto, diferenças significativas na concentração sanguínea de albumina (o que sugere que nestes casos, a principal causa subjacente foi a hipertensão portal). Relativamente às alterações bioquímicas, os parâmetros avaliados neste estudo incluíram não só a albumina, mas também a concentração sérica da ALT e os resultados dos testes dinâmicos de ácidos biliares. Verificou-se que os valores séricos da ALT estavam aumentados de forma mais significativa em cães com shunts PS adquiridos (aumentada em 24/31 dos casos de SPS adquiridos e 31/58 casos do SPS congénitos)<sup>8</sup>. Tal poderá ser explicado pelo facto dos shunts PS adquiridos terem várias causas subjacentes por si só associadas ao aumento desta enzima. Por outro lado, o seu aumento em shunts PS congénitos pode dever-se a lesões de hipoxia e a uma diminuição do catabolismo enzimático (Center, 2007). Os ácidos biliares pré e pós-prandiais ultrapassaram o intervalo de referência em todos os casos nos quais foram disponibilizados.

A ecografia tem utilidade no diagnóstico de shunts portossistêmicos, particularmente com recurso a Doppler. Com este exame, o diagnóstico de shunts intra-hepáticos encontra-se facilitado comparativamente aos shunts extra-hepáticos, pois o parênquima do fígado facilita a visualização dos vasos sanguíneos (Mattoon & Nyland, 2015). Estima-se que a sensibilidade e especificidade do diagnóstico ecográfico de shunts intra-hepáticos ronde os 100 %, por outro

---

<sup>8</sup> Tratando-se de um estudo retrospectivo, os resultados das provas bioquímicas não estiveram disponíveis para todos os animais, e não foram avaliadas as concentrações das restantes enzimas hepáticas. Os ácidos biliares pré-prandiais foram disponibilizados em 30/31 dos cães com shunts PS adquiridos e 56/62 cães com shunts PS congénitos; os ácidos biliares pré-prandiais estiveram disponíveis em 29/31 cães com shunts PS adquiridos e 49/62 cães com shunts PS congénitos.

lado, este valor decresce nos shunts extra-hepáticos para uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 97 % (Mattoon & Nyland, 2015). Associados aos shunts podem ocorrer micro-hepatia e aumento do diâmetro da veia cava (Thrall, 2013).

No entanto, o exame ecográfico é tipicamente um exame imagiológico de «primeira linha», tendo posteriormente a TAC e a angiografia com contraste um papel mais importante na caracterização morfológica do shunt (Mattoon & Nyland, 2015).

#### 5.2.2- Shunts portossistémicos congénitos intra-hepáticos no cão

Os shunts PS congénitos intra-hepáticos podem originar-se do ramo direito ou esquerdo da veia porta e terminam sempre na veia cava, diretamente, ou por intermédio de uma veia hepática. Normalmente esta malformação envolve apenas um ramo da veia porta e o ramo contralateral tende a ter um calibre reduzido, causado por uma perfusão diminuída (WSAVA, 2006). Raças nas quais se suspeita de uma possível predisposição genética para shunts portossistémicos intra-hepáticos incluem o Irish wolfhound, o Golden retriever e o Labrador retriever (Watson, 2017).

#### 5.2.3- Shunts portossistémicos congénitos extra-hepáticos no cão

Os shunts portossistémicos congénitos extra-hepáticos ocorrem particularmente em raças de tamanho pequeno, sendo o Yorkshire e o Cairn terrier exemplos de raças com possível predisposição para este tipo de shunt (Watson, 2017).

No cão, esta malformação pode originar-se da veia esplénica, da veia gástrica direita ou de ambas (quando existem uma comunicação entre elas), que posteriormente comunicam com a circulação sistémica.

#### 5.2.4- Shunts portossistémicos congénitos intra e extra-hepáticos no gato

No gato, os shunts congénitos PS extra-hepáticos são identificados com maior frequência, existindo uma variação morfológica superior quando comparados com o mesmo tipo de shunt no cão (WSAVA, 2006). Relativamente aos shunts congénitos intra-hepáticos, existe também uma diferença: ao contrário do que ocorre no cão, estes shunts não se originam necessariamente do ramo esquerdo ou direito da veia porta, podendo envolver vasos de calibre muito inferior, o que dificulta a sua deteção ecográfica (WSAVA, 2006).

#### 5.2.5- Hipoplasia da veia porta e alterações no fluxo eferente

As alterações no fluxo eferente resultam em congestão passiva e, nos animais de companhia, a insuficiência cardíaca é a principal causa (WSAVA, 2006).

A hipoplasia da veia porta com hipertensão associada caracteriza-se pela presença de hipertensão portal na ausência de cirrose e presença de alterações histológicas na veia porta que variam com o indivíduo, tendo causa desconhecida (WSAVA, 2006). A hipoplasia da veia



porta sem hipertensão associada é também uma malformação que afeta a vasculatura hepática e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de shunt portossistêmico, podendo também ocorrer em associação a este (Ettinger et al., 2017).

### 5.3- Hepatite crônica e cirrose

A hepatite crônica é definida histologicamente pela presença de necrose hepatocelular, inflamação, regeneração celular e fibrose (WSAVA, 2006).

No cão, a maior parte das hepatites crônicas são idiopáticas (Poldervaart, Favier, Penning, van den Ingh, & Routhuizen, 2009). Por outro lado, no gato, tanto a hepatite crônica (independentemente da causa) como a cirrose ocorrem raramente (WSAVA, 2006).

Qualquer causa de hepatite aguda pode evoluir para hepatite crônica se o animal sobreviver, como por exemplo, devido a intoxicações por AINES. Os antiepiléticos são os medicamentos mais frequentemente associados a hepatites crônicas secundárias à sua administração prolongada (Gaskill et al., 2005).

Quando identificada, a etiologia mais frequentemente envolvida na hepatite crônica canina é a acumulação excessiva de cobre, tendo sido concluído num estudo, que 36% dos casos de hepatite crônica e 24% dos casos de hepatite aguda se deveram à acumulação de cobre no fígado (Poldervaart et al., 2009).

Nesta espécie, a hepatite crônica também pode ocorrer como sequela de leptospirose, seja devido à persistência do agente no fígado, devido a uma reação auto-imune secundária à infecção, ou por persistência da resposta inflamatória (Hutchins, Breischwerdt, Cullen, Bisset, & Gookin, 2012). Num estudo realizado McCallum et al., 2018 foram isoladas bactérias do género *Leptospira* spp em 10 cães com hepatite crônica granulomatosa <sup>9</sup>(sem sinais clínicos e bioquímicos de lesão renal). Todos os cães apresentaram valores séricos de enzimas hepáticas elevados, no entanto, três mantiveram-se assintomáticos (McCallum et al., 2018). Tal como foi mencionado anteriormente, o papel das bactérias no desenvolvimento de hepatites no cão continua mal compreendido.

Na raça Doberman existe uma forma rara de hepatite crônica, caracterizada pela presença de valores séricos da ALT permanentemente elevados, inflamação progressiva com elevado número de linfócitos e concentração de cobre no fígado aumentada (Poldervaart et al., 2009). Vários autores defendem dois principais tipos de etiologia, incluindo uma hepatopatia por acumulação de cobre ou uma doença auto-imune. Um estudo recente reportou uma associação entre a concentração de anticorpos anti-histonas (imunoglobulinas G) no soro e a hepatite em cães de raça Doberman, corroborando a hipótese de que se trata de uma doença auto-imune (Dyggve, Meri, Spillmann, Jarva, & Speeti, 2017).

---

<sup>9</sup> A hepatite crônica granulomatosa é um tipo de hepatite crônica que se caracteriza pela presença de um infiltrado celular rico em macrófagos que pode resultar da acumulação de cobre ou ter uma etiologia infecciosa (McCallum et al., 2017).

Os sinais clínicos de hepatite crónica idiopática são inespecíficos e podem incluir perda de peso, vômito, anorexia ou hiporrexia e diarreia (Bexfield, 2017).

Esta doença muitas vezes tem uma fase subclínica prolongada, e os sinais mais específicos de doença hepática como icterícia, ascite e encefalopatia hepática tendem a aparecer apenas numa fase tardia (Dirksen et al., 2017). As alterações enzimáticas são variáveis, podendo estar dentro do intervalo de referência, diminuídas (por redução do parênquima) ou aumentadas (Center, 2007). Inicialmente podem restringir-se a uma elevação persistente das enzimas de lesão hepática e indicadores de colestase. O estudo de Dirksen et al. (2017) teve como um dos objetivos avaliar a sensibilidade da ALT, da FAS e da concentração de ácidos biliares séricos em animais da raça Labrador retriever com hepatite crónica, tendo verificado valores de 71%, 35% e 13%, respetivamente.

Num outro estudo que envolveu 68 cães da raça Springer Spaniel com hepatite crónica idiopática, verificou-se que 100% da amostra tinha aumentos na concentração sérica da ALT e da FAS (com valores médios de 690 U/L e 821 U/L, respetivamente), e 75% tinham a concentração da AST aumentada. Os ácidos biliares e a bilirrubina total estavam elevados em 76% e 69% respetivamente. Por fim, a albumina estava diminuída em 38% dos cães e a ureia em 22% (Bexfield, Andres-Abdo, Scase, Constantino-Casas, & Watson, 2011). As discrepâncias entre a sensibilidade e especificidade dos marcadores de lesão hepática devem-se possivelmente ao tipo de amostra, aos critérios de inclusão e aos valores dos intervalos de referências estabelecidos.

### 5.3.1- Cirrose

Corresponde à fase final de hepatite crónica e caracteriza-se pela presença de grandes quantidades de tecido fibroso no fígado e perda de estrutura normal do parênquima, com anastomoses vasculares entre a veia porta e a veia central (WSAVA, 2006). Nesta fase, a concentração sérica das transaminases é variável, podendo estar baixa devido à perda de tecido hepático funcional, encontrar-se dentro dos valores normais ou estar aumentada, seja por lesão hepática ou por diminuição da eliminação destas enzimas (Bischoff, Mukai, & Ramaiah, 2018)<sup>10</sup>.

A perda de função hepática resultante manifesta-se pelo aumento dos ácidos biliares séricos, hipoalbuminémia, hipoglicemia, baixa concentração de ureia no sangue, coagulopatias, ascite e formação de shunts portossistémicos (BSAVA, 2005). A hipoalbuminémia aparenta ser a alteração bioquímica mais prevalente, tendo sido detetada em 25 cães numa amostra de 26 animais com cirrose hepática (Sevelius, 1995).

---

<sup>10</sup> O catabolismo das transaminases é feito por endocitose absorviva a nível dos sinusóides hepáticos (Center, 2007).

A ascite e os shunts portossistêmicos formam-se secundariamente à hipertensão portal, definida, em cães, como uma pressão na veia porta superior a 10 mmHg<sup>11</sup> (Buob, Johnston & Webster, 2011).

A hepatite crônica e a cirrose têm um aspecto ecográfico muito variável e podem resultar num parênquima com um aumento difuso de ecogenicidade secundariamente à fibrose, ou podem ter uma aparência nodular, com nódulos hipoecogênicos rodeados por parênquima hiperecogênico (Biller, Kantrowitz, & Miyabayashi, 1992).

O tamanho do fígado pode estar normal ou diminuído com presença de bordos irregulares devido à presença de nódulos regenerativos, podendo existir presença concomitante de ascite (Larson, 2016).

#### 5.4- Neoplasias hepatobiliares primárias

As neoplasias hepatobiliares têm uma prevalência de 0,6 a 1,3% em cães e 1,5 a 2,3% em gatos, sendo as metástases mais frequentes que os tumores primários em ambas as espécies (Patnaik, 2015; Selmic, 2017).

Os tumores hepáticos primários podem ser classificados como tumores hepatocelulares, tumores das vias biliares, tumores neuroendócrinos<sup>12</sup> e tumores mesenquimatosos. Os animais afetados têm tipicamente idade superior a 10 anos e podem manifestar sinais gastrointestinais, poliúria-polidipsia, letargia, ascite e icterícia, estando este último mais associado a carcinomas biliares extra-hepáticos e tumores neuroendócrinos difusos (Patnaik, Hurvitz, & Lieberman, 1980; Selmic, 2017). Podem ocorrer sinais neurológicos como convulsões e ataxia secundariamente a encefalopatia hepática, a hipoglicemia, ou ainda devido à presença de metástases no sistema nervoso central (Aronsohn, Dubiel, Roberts, & Powers, 2009; Culp et al., 2010). No entanto, aproximadamente 50% dos gatos e 25% dos cães com tumores hepatobiliares são assintomáticos (Ettinger et al., 2017).

O aumento na concentração plasmática das enzimas hepáticas, da bilirrubina total e dos ácidos biliares são achados laboratoriais típicos, não existindo alguma correlação aparente entre a magnitude destas alterações e o grau de envolvimento hepático (Ettinger et al., 2017). Outras alterações bioquímicas que podem estar presentes incluem hipoalbuminemia e hiperglobulinemia. A hipoglicemia pode ocorrer secundariamente à secreção de *insuline-like growth factors* em síndromes paraneoplásicas (Kinsey, Gilson, Hauptman, Mehler, & May, 2015).

---

<sup>11</sup> Valores normais para a pressão da veia porta em cães anestesiados variam de 6 a 9 mmHg, tendo sido obtidos estes valores por cateterização da veia porta (ou uma das suas tributárias) e inserção de um transdutor de pressão (Buob, Johnston & Webster, 2011).

<sup>12</sup> Os tumores neuroendócrinos originam-se nas células da neuroectoderme e são extremamente raros em ambas as espécies (Patnaik, Hurvitz & Lieberman, 1980).

A biópsia é fundamental não só para o diagnóstico histopatológico como para diferenciar massas neoplásicas de hiperplasia nodular benigna (Selmic, 2017). A hiperplasia nodular benigna tende a desenvolver-se no cão com idades entre os 6 e os 8 anos, tendo uma prevalência entre 70 a 100% em cães com 14 anos de idade. Estas alterações são raras noutras espécies domésticas, apesar de terem sido relatadas no suíno (Cullen, 2017). Que seja do conhecimento da autora, a prevalência da hiperplasia nodular benigna não se encontra relatada no gato.

Apesar de nenhum padrão ecográfico ser patognomónico do tipo de neoplasia, os tumores hepáticos primários manifestam-se tipicamente como massas únicas confinadas a um lobo hepático (Mattoon & Nyland, 2015). No entanto, a distribuição difusa ou focal está presente tanto em neoplasias primárias como secundárias, podendo a forma difusa por vezes passar despercebida (Mattoon & Nyland, 2015).

#### 5.4.1- Tumores hepatocelulares

Os tumores hepatocelulares incluem os adenomas hepáticos e os carcinomas hepatocelulares (Ano, Ozaki, Nomura, & Narama, 2015). No cão, o tumor hepático primário com maior prevalência é o carcinoma hepatocelular, que representa 50% dos casos, seguido do colangiocarcinoma (tumor das vias biliares), cuja prevalência varia em vários estudos (Patnaik et al., 1980; Hammer & Sikkema, 1995; van Sprundel et al., 2013). No estudo de Patnaik et al. (1980), a prevalência de colangiocarcinomas dentro do grupo dos tumores hepáticos primários correspondeu a 59,4%; valor que se reduz para 9% num estudo mais recente (van Sprundel et al., 2013).

#### 5.4.2- Tumores das vias biliares

Por sua vez, os colangiadenomas e os colangiocarcinomas são neoplasias benignas e malignas respetivamente, com origem nas vias biliares (WSAVA, 2006). Os primeiros podem manifestar-se unicamente por um aumento ligeiro nas transaminases e os sinais clínicos podem ocorrer apenas quando atingem dimensões significativas com compressão dos órgãos adjacentes (Ettinger et al., 2017). Numa avaliação retrospectiva de 13 casos clínicos de colangiadenomas em gatos, 6 animais tiveram como principal sinal clínico a presença de uma grande massa abdominal à palpação, e nos restantes, a neoplasia correspondeu a um achado de necropsia ou de laparotomia (Adler & Wilson, 1995).

No gato, o tumor hepático primário com maior prevalência corresponde ao colangiadenoma (Hammer & Sikkema, 1995). A prevalência descrita por vários estudos varia. Num estudo realizado por Patnaik (1992) que consistiu numa avaliação retrospectiva de neoplasias hepáticas primárias presentes em 47 gatos, relatou uma prevalência de 34% para os colangiadenomas.

### 5.5- Hepatopatias metabólicas

Uma hepatopatia metabólica pode ser definida como qualquer lesão no fígado causada pela acumulação de substâncias nos hepatócitos, seja devido a doenças hepáticas primárias, secundárias, ou a uma sobreposição de ambas (Ettinger et al., 2017).

As hepatopatias vacuolares mais frequentes envolvem a acumulação de gordura, glicogénio ou água no interior dos hepatócitos, tendo causas variadas que incluem lesões secundárias a hipoxia ou lesões tóxicas secundárias a concentrações elevadas de glucocorticoides no organismo (Ettinger et al., 2017).

O diagnóstico definitivo é obtido por biópsia, sendo que numa fase subclínica, as hepatopatias vacuolares (no cão) costumam ser diagnosticadas quando se verificam aumentos marcados e persistentes da concentração plasmática da FAS (Center, 2007).

No entanto, por si só, diagnóstico de hepatopatia vacuolar no exame histológico tem um valor limitado, devendo-se investigar a causa subjacente.

#### 5.5.1- Hepatopatia secundária a glucocorticoides

Hepatopatia específica e frequente do cão, caracterizada pela acumulação excessiva de glicogénio nos hepatócitos secundária à presença de glucocorticoides, substâncias que (como mencionado anteriormente), induzem a atividade de isoenzimas da FAS e da GGT (Center, 2007). Relativamente aos glucocorticoides de origem exógena, a magnitude do aumento das enzimas hepáticas depende da substância ativa, da dose, e da resposta individual (Center, 2007).

Geralmente estas hepatopatias não possuem sintomatologia associada, caracterizando-se apenas por alterações histológicas e aumento concomitante da concentração sérica das enzimas hepáticas, particularmente a nível da FAS (Ettinger et al., 2017).

#### 5.5.2- Hepatopatia vacuolar do Terrier escocês

A hepatopatia vacuolar do terrier escocês também se caracteriza pela acumulação de glicogénio, porém, nem sempre está associada a uma evolução benigna, pois pode progredir para insuficiência hepática (Ettinger et al., 2017).

No estudo retrospectivo realizado por Cortright et al. (2014), avaliou-se uma amostra de 114 cães desta raça com hepatopatia vacuolar, tendo-se verificado a presença de sinais clínicos típicos de hiperadrenocorticismismo em 40 % dos animais (contudo, o diagnóstico definitivo não foi consistente com esta doença) e presença concomitante de carcinoma hepatocelular em 34% dos cães. Estes resultados sugerem uma relação entre hepatopatia vacuolar, hiperadrenocorticismismo e carcinoma hepatocelular, apesar de a fisiopatologia permanecer mal compreendida (Cortright et al., 2014).

Ainda no estudo de Cortright et al. (2014), verificou-se que 71% dos cães sem neoplasia e 72% dos cães com carcinoma hepatocelular apresentaram aumentos na concentração sérica

da ALT, com valores médios de 238 U/L e 197 U/L, respetivamente. Relativamente à FAS, detetou-se um aumento em 97% dos animais sem neoplasia e 100% dos animais com carcinoma hepatocelular, numa concentração média de 1199 U/L e de 1467 U/L respetivamente<sup>13</sup>. Não foram encontradas diferenças significativas entre o aumento das enzimas hepáticas e os grupos com e sem neoplasia.

Ecograficamente, 52% dos animais apresentou um aumento da ecogenicidade do parênquima hepático com nódulos hipoecogénicos, nos restantes esta alteração teve uma aparência mais difusa, e em 3% a ecografia hepática manteve-se inalterada (Corthright et al., 2014).

### 5.5.3- Esteatose e lipidose hepática felina

A esteatose consiste na acumulação de vacúolos lipídicos no citoplasma dos hepatócitos, e pode ser secundária a lesões hepáticas ou alterações no metabolismo lipídico e variados processos fisiológicos podem estar envolvidos, tais como: o transporte excessivo de ácidos gordos para o fígado, a diminuição da função hepática e o aumento das reações e esterificação dos ácidos gordos em triglicerídeos na presença de concentrações elevadas de glucose e insulina (WSAVA, 2006).

Esta acumulação lipídica a nível do fígado ocorre numa doença grave, a lipidose hepática felina, definida pela acumulação excessiva de triglicerídeos em mais de 80% dos hepatócitos, resultando num aumento do peso do fígado igual ou superior a 50%, com diminuição da função hepática e colestase intra-hepática (Valtolina & Favier, 2017).

Relativamente à sua etiologia, a lipidose hepática felina subdivide-se na forma idiopática (primária) e secundária. A forma primária ocorre tipicamente em gatos obesos sem doenças concomitantes e sujeitos a um período de anorexia. Por outro lado, a lipidose hepática secundária ocorre associada a outras doenças (Center, Crawford, Guida, Erb, & King, 1993). Os sinais clínicos podem incluir perda de peso, prostração, sinais gastrointestinais (vómito, diarreia, obstipação), hipersialia, ventroflexão do pescoço (devido a hipocalcemia, que se encontra presente em 30% dos casos), icterícia (em cerca 70% dos casos), e outros sinais clínicos associados à causa primária, quando tal é aplicável (Armstrong & Blanchard, 2009). As alterações bioquímicas típicas podem incluir o aumento da concentração sérica de bilirrubina, dos ácidos biliares, dos marcadores de lesão hepática e da FAS. Esta última está aumentada em mais de 80 % dos casos, a ALT em mais de 72%, a AST em mais de 89% e a bilirrubina total em mais de 95% (Center, 2005).

O aumento sérico da concentração da GGT está mais associado a quadros secundários (BSAVA, 2005). Assim, em 48% dos casos de lipidose hepática secundária, este aumento corresponde ao dobro do limite superior do intervalo de referência (Center, 2005). Na lipidose hepática primária, o valor plasmático da GGT tende a estar dentro dos intervalos de

---

<sup>13</sup>No estudo de Cortright et al. (2014) os intervalos de referência utilizados para a concentração sanguínea de ALT e FAS corresponderam a 12-106 U/L e 4-122 U/L, respetivamente.

referência, embora possa estar elevada secundariamente à colestase intra-hepática, o que tende a ocorrer particularmente em quadros mais graves (BSAVA 2005; Ettinger et al., 2017). Ecograficamente, o fígado pode apresentar um parênquima hiperecogénico em relação à gordura falciforme, no entanto, o fígado de gatos obesos sem lipidose hepática por vezes tem um aspeto semelhante (Valtolina & Favier, 2017).

#### 5.5.4- Amiloidose

A amiloidose engloba um grupo heterogéneo de doenças<sup>14</sup> caracterizadas pela deposição extracelular de proteína amiloide em vários órgãos (Segev et al., 2012). Nos animais de companhia esta doença ocorre de forma idiopática, como consequência de estados inflamatórios prolongados ou destruição de tecidos e produção do seu precursor<sup>15</sup> a nível do fígado (WSAVA, 2006).

O tropismo da substância amiloide varia entre as espécies e raças, estando a acumulação no fígado mais descrita em gatos siameses (Ettinger et al., 2017).

Os gatos abissínios são outra raça predisposta, apesar de, nestes animais, a deposição de substância amiloide estar principalmente associada a insuficiência renal (Linde-Sipman, Niewold, Tooten, de Neijls-Backer, & Gruys, 1997).

Quando a amiloidose afeta o fígado, a concentração sanguínea dos marcadores de colestase tende a manter-se inalterada, havendo sobretudo aumento nos níveis séricos de ALT e da bilirrubina (Ettinger et al., 2017). Num estudo retrospectivo de 6 casos com amiloidose sistémica, realizado Beatty et al., em 2002, verificou-se que os principais estímulos iatrotrópicos se deveram a sinais de hemorragia abdominal (anorexia e prostração) devido a rotura hepática, pois o fígado torna-se particularmente friável e podem existir coagulopatias de forma concomitante (Ettinger et al., 2017). As alterações hematológicas e bioquímicas mais consistentes incluíram anemia regenerativa ou pré-regenerativa (com ausência de policromasia e reticulose) e um aumento significativo na concentração sérica de ALT, com aumentos 5 ou mais vezes o limite superior (n=5).

No cão, os rins são os órgãos mais afetados pela deposição de proteína amiloide, sendo o Shar Pei a principal raça na qual também ocorre deposição no fígado com maior frequência (Ettinger et al., 2017). Num estudo que comparou a amiloidose renal entre um grupo de cães de várias raças e o grupo apenas com animais da raça Shar Pei, verificou-se que a acumulação concomitante em órgãos extrarrenais era superior nestes últimos, com uma prevalência de 73%, e apenas 23 % nas outras raças (Segev et al., 2012). Dentro de cada grupo, a deposição de substância amiloide no fígado foi detetada em 16,7% dos animais de várias raças e em 45,5% na raça Shar pei (diferença significativa, com  $p < 0,005$ ) (Segev et al.,

---

<sup>14</sup>A amiloidose pode ser uma doença sistémica ou local e de etiologia congénita ou adquirida (Ettinger et al., 2017).

<sup>15</sup>Apesar de existirem vários tipos de proteína amiloide, nos animais domésticos o precursor mais frequente da substância amiloide é a proteína sérica amiloide, uma proteína de fase aguda (Beatty et al., 2002).

2012). O aspeto ecográfico do fígado com amiloidose caracteriza-se por um aumento difuso de ecogenicidade, com alteração entre zonas hiperecogénicas e focos hipoeecogénicos (Beatty et al., 2002).

#### 5.5.5- Hepatopatias secundárias à acumulação de um metabolito

Inclui-se neste grupo as hepatopatias por acumulação de cobre e a hemocromatose, que corresponde à acumulação excessiva de ferro nos tecidos (Ettinger et al., 2017). Enquanto as hepatopatias por acumulação de cobre são uma causa importante de hepatite crónica no cão, a hemocromatose é uma doença rara (Strickland et al., 2018). Nos animais de companhia estão descritos casos esporádicos de insuficiência hepática associados a hemocromatose em animais sujeitos a múltiplas transfusões sanguíneas e em animais com anemias hemolíticas crónicas ou intermitentes causadas por deficiências congénitas na enzima piruvato quinase (Sprague, Hackett, Johnson, & Swardson-Olver, 2003; Gultekin et al., 2012). As alterações ecográficas do fígado em animais com hemocromatose encontram-se mal caracterizadas.

Num estudo que incluiu a avaliação do aspeto ecográfico do fígado de 12 cães com hepatite crónica associada ao cobre, verificou-se que o fígado teve um tamanho normal em 5 dos 12 cães; em 6 existiu microhepatia (com o fígado localizado inteiramente na cavidade torácica) e, num animal, o fígado estava moderadamente aumentado. A ecogenicidade e estrutura do fígado manteve-se normal em 9 animais; e nos restantes (n=3), o fígado estava hiperecogénico e com um parênquima irregular. Em 4 animais o fígado esteve normal a nível de todos estes parâmetros (tamanho, estrutura, ecogenicidade), 2 cães tiveram ainda ascite concomitante (Hoffmann, van den Ingh, Bode, & Rothuizen, 2006). Deste modo, conclui-se que o aspeto ecográfico do fígado nestes animais é variável.

##### 5.5.5.1- Hepatopatia secundária à acumulação de cobre

Trata-se de uma doença ainda mal compreendida, mas que resulta provavelmente de uma interação entre os genes e o ambiente (Watson, 2017). A acumulação de cobre no fígado pode ser causada por um aumento do seu aporte na alimentação, por um defeito metabólico primário, ou devido a alterações na sua excreção biliar (Hoffmann et al, 2006).

A importância da componente genética na etiologia da hepatopatia secundária à acumulação de cobre é corroborada pela sua associação forte a determinadas raças, como o Bedlington Terrier, o West Highland White Terrier, o Dálmata, o Doberman pinscher e o Labrador retriever (Watson, 2017). O Bedlington terrier é a raça na qual a hepatopatia secundária à acumulação de cobre se encontra melhor caracterizada, estando identificada uma depleção no gene COMMD1 como causa. Porém, existem ainda casos relatados de cães desta raça e afetados pela doença nos quais a mutação genética referida está ausente, sugerindo a existência de outras causas (Watson, 2017).



Os sinais clínicos, inespecíficos ou característicos de insuficiência hepática, aparecem tardiamente não só devido à enorme capacidade de reserva do fígado, mas também porque a acumulação de cobre precede o desenvolvimento das alterações histológicas e o aumento das enzimas de lesão hepática (Dirksen & Fieten, 2017).

Outras alterações laboratoriais incluem o aumento nos ácidos biliares, amónia, bilirrubina, tempo de pró-trombina, APTT e diminuição na tromboplastina e hematócrito (Hoffmann et al., 2006).

Num estudo longitudinal que envolveu 5 cães da raça Bedlington terrier deficientes na proteína COMMD1, as alterações histológicas tornaram-se detetáveis entre os 12 e 18 meses de idade e os aumentos séricos da ALT e FAS só se manifestaram com 24 meses e 18 meses, respetivamente<sup>16</sup>. O valor médio da concentração da ALT aos 24 meses correspondeu a 66 U/L e o da FAS aos 18 meses correspondeu a 111 U/L (Favier et al., 2012).

Curiosamente, alguns estudos sugerem que tenha vindo a ocorrer um aumento significativo na quantidade de cobre no fígado de cães nas últimas décadas nos Estados Unidos da América (independentemente da predisposição rácica), embora a razão exata para ter ocorrido permaneça desconhecida (Strickland et al., 2018). Suspeita-se da existência de uma relação com a mudança da composição de rações para cão (Johnston, Center, McDonough, Wakshlag, & Warner, 2013; Strickland et al., 2018).

Parece ainda existir variação geográfica relativamente à contribuição da acumulação de cobre na incidência de hepatite crónica. Um estudo retrospectivo de casos de hepatite crónica no Reino Unido relatou uma prevalência de 6% de cães com concentrações hepáticas de cobre anormalmente elevadas, por outro lado, na Holanda, um estudo com uma metodologia semelhante, já relatou uma prevalência de 36% de animais com hepatite crónica associada ao aumento da concentração de cobre (Poldervaart, Favier, Penning, & Rothuizen, 2009; Bexfield et al., 2012).

#### 5.5.6- Dermatite superficial necrolítica

A dermatite necrolítica superficial<sup>17</sup> é uma doença complexa e de mau prognóstico (Hall-Fonte et al., 2016). Possui uma etiologia ainda mal compreendida, mas que aparenta ter origem multifatorial (Ettinger et al., 2017).

Existe ainda uma possível relação entre a dermatite necrolítica superficial e a presença de desequilíbrios nutricionais, que podem ocorrer secundariamente a doenças metabólicas (Miller, Griffin & Campbell, 2013). Vários estudos corroboraram uma associação entre a diminuição dos níveis de aminoácidos e esta doença (Cave, Evans, Hargreaves, & Blunden, 2007; Mizuno et al., 2008; Asakawa, Cullen, & Linder, 2013). No Homem, a dermatite

---

<sup>16</sup>No estudo de Favier et al., (2012) os intervalos de referência utilizados para a concentração sérica de ALT corresponderam a 0-54 U/l e 0-73 para a concentração sérica de FAS.

<sup>17</sup>Reconhecida como dermatite superficial necrolítica, esta doença possui vários sinónimos, incluindo «síndrome hepatocutâneo», «necrose epidérmica metabólica» e «eritema necrolítico migratório» (Mizuno et al., 2008; Ettinger et al., 2017).

necrolítica superficial está mais frequentemente relacionada com a presença de glucagonoma pancreático, tendo sido também associada a outras doenças como cirrose secundária a alcoolismo e hepatite viral (Mizuno et al., 2008; Asakawa et al., 2013). No cão, a principal causa destas lesões cutâneas ocorre a nível hepático: em cerca de 75 dos casos relatados, apenas 8% (n=6) se deveram a um tumor pancreático, tendo os restantes casos ocorrido por doença hepática, geralmente de etiologia desconhecida (Miller et al., 2013). No gato a prevalência aparenta ser ainda menor, estando relatados até à data, e do conhecimento da autora, um número de casos inferior a uma dezena. Para além da presença de hepatopatias, alguns dos casos descritos no gato demonstraram a presença concomitante de neoplasias como carcinomas hepáticos e pancreáticos (Patel, Whitbread, & Mcneil, 1996; Asakawa et al., 2013).

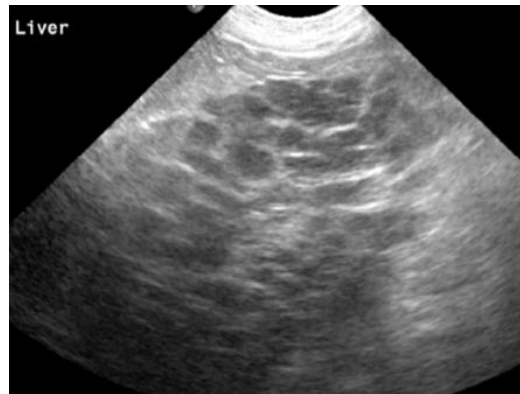
#### 5.5.6.1- Dermatite superficial necrolítica associada a hepatopatia

Mesmo quando associada a uma hepatopatia, o principal estímulo iatrogénico tende a ser a presença de lesões dermatológicas (Ettinger et al., 2017). Estas lesões localizam-se sobretudo a nível da face, junções mucocutâneas, regiões distais dos membros e almofadinhas plantares e incluem eritema, hiperqueratose, crostas com erosões ou úlceras e vesículas (Miller et al., 2013).

Apesar da sua etiologia desconhecida, a administração prolongada de fenobarbital parece ser uma das possíveis causas envolvidas, tendo representado 44% de todos os casos de dermatite superficial necrolítica associada a hepatopatia, num estudo realizado por (March et al., 2004).

O diagnóstico desta doença pode ser complexo, baseando-se na associação entre a história e sinais clínicos, resultados de biópsia de pele e avaliação laboratorial e ecográfica do fígado quando existe hepatopatia associada (Ettinger et al., 2017). Ecograficamente, o fígado possui uma aparência característica com um parênquima heterogéneo e de ecogenicidade aumentada associada a múltiplos nódulos hipoecogénicos, referido na literatura como tendo uma aparência de «favo de mel» ou «queijo suíço» (Hall-Fonte et al., 2016).

Figura 6- Ecografia de cão com dermatite superficial necrolítica associada a hepatopatia  
(Fonte: Larson, 2016).



Segundo os resultados de um estudo retrospectivo que incluíram 24 cães com dermatite superficial necrolítica associada a hepatopatia, todos os animais apresentaram um aumento sérico a nível da concentração da FAS, 42% tinha aumento sérico da ALT, 76% dos animais tinha aumento da AST (1,8 vezes o limite superior) e 56% dos animais tinham aumento da GGT (1,3 vezes o limite superior) (Hall-Fonte et al., 2016). Os aumentos mais pronunciados manifestaram-se a nível da concentração sérica da FAS e da ALT, com um aumento médio 8,5 vezes o limite superior e 2,3 vezes o limite superior, respetivamente (Hall-Fonte et al., 2016). Por outro lado, em cães afetados por tumores pancreáticos a única alteração bioquímica tende a ser hipoalbuminemia (Gross, Song, Havel, & Ihrke, 1993).

#### 5.6- Hepatopatias secundárias à administração de fármacos

A vascularização peculiar e as funções metabólicas exercidas pelo fígado tornam-no suscetível aos efeitos tóxicos dos xenobióticos. As lesões hepáticas tóxicas podem estar associadas apenas a alterações bioquímicas sem alterações morfológicas concomitantes, ou podem incluir alterações celulares como degenerescência hidrópica<sup>18</sup>, esteatose, necrose, colestase, inflamação e fibrose (WSAVA, 2006).

Os marcadores de lesão hepática podem estar aumentados decrescendo posteriormente e, dependendo da extensão de parênquima lesado, os parâmetros de função hepática também podem estar alterados (Center, 2007). Alguns fármacos, como os glucocorticoides e os anticonvulsivos induzem produção de FAS e GGT (Ettinger et al., 2017).

Os mecanismos de lesão hepática podem ser classificados como intrínsecos ou idiossincráticos.

---

<sup>18</sup>Degenerescência hidrópica corresponde ao aumento do tamanho e volume celular por entrada de água para o seu interior, resultante de alterações na homeostasia da célula. Pode resultar de lesões na membrana, alterações enzimáticas ou diminuição da produção de energia (Zachary & McGavin, 2013).

#### 5.6.1- Mecanismos intrínsecos de lesão hepática

Os mecanismos intrínsecos de lesão hepática são reações previsíveis, replicáveis e dose dependentes que ocorrem em resposta a fármacos e outros xenobióticos. As lesões podem incluir esteatose, necrose, colestase com inflamação mínima associada (Bischoff et al., 2018).

A maior parte das lesões de toxicidade hepáticas devem-se a mecanismos intrínsecos. Fármacos envolvidos nestas reações incluem o fenobarbital, os antifúngicos do grupo dos azóis, a amiodarona, a lomustina, as tetracilinas e a azatioprina (Ettinger et al., 2017).

Apesar de o fenobarbital ser um fármaco com capacidade de induzir a ação de várias enzimas, incluindo as pertencentes ao grupo citocromo P450, a importância deste fenómeno a nível dos marcadores de lesão hepática permanece mal compreendida (Gaskill et al., 2005).

O uso crónico deste antiepilético está associado ao desenvolvimento de hepatite crónica e cirrose, contudo, a resposta do organismo é variada, podendo incluir desde um aumento subclínico da concentração dos marcadores de lesão hepática e dos ácidos biliares até ao desenvolvimento de uma insuficiência hepática fulminante (Gaskill et al., 2005). A hepatotoxicidade do fenobarbital pode estar relacionada com a indução do sistema citocromo P450, com bioativação secundária de compostos farmacológicos, da dieta ou ambientais (Gaskill et al., 2005). No gato, o fenobarbital não é hepatotóxico e não ocorre ativação do sistema citocromo P450 (Trepanier, 2013).

O itraconazol, cetoconazol e fluconazol são antifúngicos hepatotóxicos que podem aumentar os valores séricos de ALT no cão (no entanto, quadros de icterícia não são frequentes), sendo o cetoconazol o fármaco com maior toxicidade (Ettinger et al., 2017). Aumentos ligeiros desta enzima também ocorrem em gatos sujeitos a tratamentos com itraconazol e fluconazol (Ettinger et al., 2017).

Apesar de os sinais clínicos indicarem danos nos hepatócitos, o mecanismo exato de toxicidade dos azóis é mal compreendido (Rodriguez & Buckholz, 2003). Dentro deste grupo, o fármaco mais antigo e mais estudado é o cetoconazol cujas lesões no fígado poderão resultar da formação de metabolitos tóxicos (Rodriguez & Acosta, 1996).

A existência de hepatopatias subclínicas (presença de lesões histológicas sem sinais clínicos associados) torna necessária a monitorização dos parâmetros hepáticos em animais sujeitos a tratamentos com determinados fármacos, particularmente a nível dos antifúngicos do grupo dos azóis e fenobarbital (Legendre et al., 1996).

#### 5.6.2- Reações idiossincráticas

Por contraste, as reações idiossincráticas são respostas imprevisíveis a determinados fármacos ou xenobióticos, existindo casos relatados em animais tratados com sulfonamidas potenciadas, carprofeno (no cão), diazepam (no gato, por via oral), o metimazol e a lomustina (Bischoff et al., 2018).

As reações secundárias ao uso de carprofeno no cão e de diazepam no gato caracterizam-se por necrose hepatocelular e insuficiência hepática aguda (Hughes, Moreau, Overall, & Van Winkle, 1996; Trepanier, 2013).

O quadro clínico é semelhante, com sinais de anorexia, vômito e icterícia vários dias após o tratamento (até 20 dias no caso do carprofeno), e aumentos moderados a marcados na concentração sérica de AST, ALT e bilirrubina total (Trepanier, 2013).

#### 5.7- Obstrução extra-hepática das vias biliares

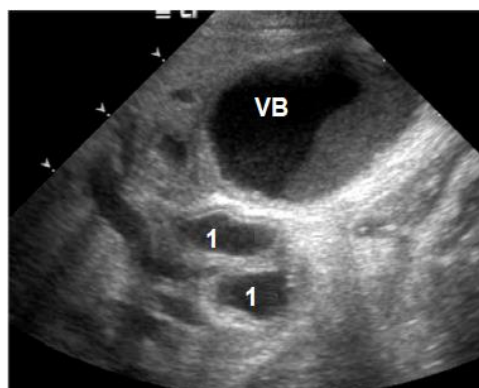
A colestase extra-hepática ocorre devido a doenças que resultam em obstrução ou compressão a nível do lúmen dos ductos biliares extra-hepáticos e da vesícula biliar.

Causas de obstrução extra-hepática das vias biliares incluem a presença de cálculos (colelitíase e coledocolitíase), pancreatite, mucocélios da vesícula biliar, inflamação do ducto biliar comum (no gato) e compressão ou obstrução das vias por qualquer massa ou estrutura que impeça a excreção biliar (massas neoplásicas, abscessos ou linfonodos hipertrofiados) (Mattoon & Nyland, 2015). A obstrução completa dos ductos biliares extra-hepáticos resulta em fezes acólicas, um sinal clínico raro (Nelson et al, 2014).

A estase biliar promove o aumento da permeabilização das membranas dos hepatócitos e a libertação no sangue de enzimas hepáticas marcadoras de colestase (FAS e GGT) e, por vezes, das enzimas marcadoras de lesão hepática (AST e ALT), podendo também ocorrer aumento sérico da bilirrubina total e hipercolesterolemia (Center, 2007). O padrão e a magnitude das alterações enzimáticas dependem da etiologia e gravidade das lesões (Center, 2007).

Na presença de obstruções completas, a vesícula biliar e o ducto cístico encontram-se completamente distendidos ao fim de 48 horas, ocorrendo posteriormente dilatação do ducto biliar comum e restantes ductos hepáticos que, ecograficamente, se podem manifestar por múltiplas estruturas lineares anecogénicas de aspeto tortuoso e irregular (Larson, 2016). Numa fase inicial, ou na presença de obstruções incompletas, as alterações ecográficas podem estar ausentes (Larson, 2016).

Figura 7- Vesícula biliar (VB) com ductos biliares dilatados (1) (Fonte: Larson, 2016).



#### 5.7.1- Colelitíase e coledocolitíase

Os colélitos (cálculos na VB) e coledocolélitos (cálculos no ducto colédoco e restantes vias biliares) podem ser desprovidos de relevância clínica, tornando-se problemáticos quando causam obstruções nas vias biliares (Larson, 2016).

Cadelas de idade avançada têm predisposição para o aparecimento destes cálculos, e o Schnauzer miniatura e o caniche miniatura são as raças mais frequentemente envolvidas (Ettinger et al., 2017). No gato, as doenças do complexo colangite/colangiohepatite podem estar associadas à colelitíase (Mattoon & Nyland, 2015).

A ecografia é o método de eleição para a deteção de colélitos e coledocolélitos, cuja aparência corresponde a estruturas focais hiperecogénicas, tipicamente móveis e, quando se tratam de cálculos mineralizados, com sombra acústica associada (Larson, 2016).

#### 5.7.2- Mucocélios da vesícula biliar

Os mucocélios da vesícula biliar consistem em acumulações de material gelatinoso a sólido composto por muco e biliar, sendo uma causa de doença cada vez mais diagnosticada e estudada no cão (Jaffey et al., 2017). Nesta espécie, existe predisposição em Pastores das Shetland, Cocker spaniel, Schnauzer miniatura e Border terrier, e afetam principalmente cães mais velhos, com uma idade média de 10 anos (Allerton et al., 2018).

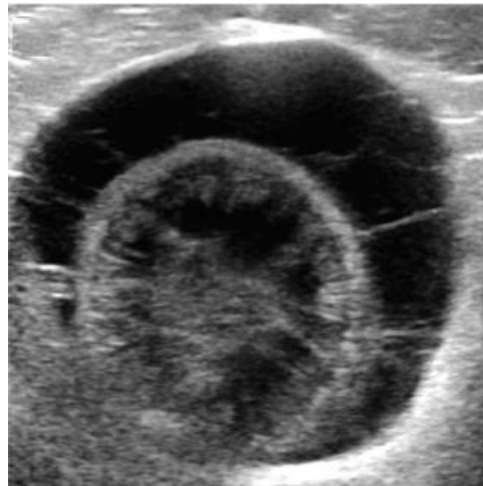
No gato, a vesícula biliar possui um número inferior de glândulas secretoras de muco, diminuindo assim a prevalência de mucocélios (Bennett, Milne, Slocombe, & Landon, 2007). É provável que estejam envolvidos vários mecanismos no aparecimento de mucocélios na VB incluindo fatores genéticos e epigenéticos, porém, o mecanismo exato de formação dos mucocélios na VB permanece desconhecido (Allerton et al., 2018).

As lamas biliares são um achado comum presente em 53% dos cães, e são consideradas como desprovidas de significado clínico, no entanto, contribuem para a diminuição do esvaziamento da VB, um dos possíveis fatores de risco considerados na formação de mucocélios (Larson, 2016).

Verificou-se também uma forte associação entre a presença de hiperadrenocorticismismo hipofisário e de mucocélios, tendo-se colocado assim a hipótese de este tipo de doenças hepáticas ser uma possível complicação em cães com hiperadrenocorticismismo (Kim et al., 2017). Os sinais clínicos mais frequentes incluem vômito (80%), letargia (70%), prostração (69%), icterícia (35%) dor abdominal (34%) e diarreia (24%) (Allerton et al., 2018). Em 5 a 33% dos cães ocorre colecistite concomitante, exceto na raça Pastor de Shetland na qual atinge uma prevalência de 80% (Jaffey et al., 2018).

Ecograficamente, os mucocélios são uma estrutura organizada e heterogeneamente ecogénica de aspeto estrelado, localizada no centro da vesícula biliar, que tende a estar distendida (Thrall, 2013; Larson, 2016).

Figura 8- Mucocélio da vesícula biliar (Fonte: Larson, 2016).



Apesar de por vezes serem um achado acidental, os mucocélios acarretam um risco de rotura da vesícula biliar considerável (Larson, 2016). A mortalidade em animais com rotura da VB associada a mucocélios é 2,7 vezes superior relativamente à de animais com mucocélios e parede da VB íntegra (Jaffey et al., 2018).

Como sinal ecográfico de rotura da VB pode estar presente uma zona de descontinuidade na parede da vesícula biliar, podendo ainda existir líquido livre e verificar-se um aumento na ecogenicidade do mesentério adjacente (Larson, 2016). A sensibilidade e especificidade da ecografia no diagnóstico de rotura da parede da VB correspondeu a 56,1% e 91,7% respetivamente (Jaffey et al., 2018). Por esta razão, é fundamental ter presente que a existência de rotura não implica a presença de sinais ecográficos da mesma (Larson, 2016).

#### 5.7.3- Colecistite e hiperplasia mucinosa quística

A colecistite e a hiperplasia mucinosa quística<sup>19</sup> são outros exemplos de alterações que podem estar presentes (WSAVA, 2006). Histologicamente, a colecistite pode ser classificada em colecistite neutrofílica ou colecistite linfoplasmocítica (WSAVA, 2006). A colecistite neutrofílica tem uma prevalência e etiologia semelhante à colangite (ou colangiohepatite) neutrofílica, mencionada anteriormente, podendo ocorrer associada à mesma. A colecistite linfoplasmocítica caracteriza-se pela presença de um infiltrado linfoplasmocitário e/ou pela presença de folículos linfóides na mucosa da vesícula biliar (WSAVA, 2006).

A aparência ecográfica da colecistite é variada: a parede da vesícula biliar pode encontrar-se espessada, e podem estar presentes cálculos ou lamas biliares (Mattoon & Nyland, 2015).

---

<sup>19</sup>Os mucocélios estão associados a alterações histológicas da vesícula biliar, nomeadamente hiperplasia mucinosa quística, que se caracteriza pela presença de quistos na vesícula biliar e aumento da produção de mucina (Zachary & McGavin, 2013). Quando presentes, as alterações ecográficas incluem irregularidades na parede da vesícula biliar e projeções nodulares para o seu lúmen, que correspondem a glândulas produtoras de mucina hipertrofiadas (Mannion, 2006).

Por si só, o aumento da espessura da parede é uma alteração inespecífica podendo estar associada a doenças que não envolvem a vesícula biliar, nomeadamente, pancreatite, hepatite e variadas doenças sistémicas (como por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva direita, hipoproteinémia e choque anafilático) (Larson, 2016).

### **III- A relação entre o exame ecográfico e a concentração da ALT e da FAS**

#### **1-Objetivos do estudo**

O objetivo do estudo foi avaliar a presença de uma relação estatística entre a ALT e a FAS nos animais de companhia e vários tipos de alterações ecográficas presentes no fígado e na vesícula biliar, respetivamente.

#### **2-Metodologia**

Foram registados os valores séricos da ALT (VETSCAN® VS2 Chemistry Analyzer) de todos os animais admitidos no Hospital Veterinário das Laranjeiras ao longo de 5 meses, o que resultou num total de 270 indivíduos (57 % eram cães e 43% gatos).

Os intervalos de referência (IR) utilizados para a concentração sanguínea da ALT corresponderam a 10-118 U/L no cão e 20-100 U/L no gato. Relativamente aos valores séricos da FAS no cão e no gato, utilizou-se o IR de 20-150 U/L e 10-90 U/L, respetivamente. Desses animais, foram excluídos todos os que não tinham disponibilizados registos ecográficos disponíveis correspondentes às datas das análises bioquímicas, restando um número final de 65 gatos e 72 cães. O intervalo de tempo máximo entre os resultados das provas bioquímicas e do exame ecográfico correspondeu a 8 dias.

Posteriormente, foram avaliadas as imagens ecográficas do fígado e vias biliares desses 137 animais, bem como o seu historial clínico, com recurso ao programa informático de gestão veterinária «QVET».

Foram incluídos no estudo todos os cães e gatos com valores séricos de ALT aumentados ou com valores normais e ecografia hepatobiliar alterada. Assim, o número final de animais que preencheu os critérios de inclusão correspondeu a 17 cães e 17 gatos.

Ecograficamente, as imagens foram primeiro avaliadas para determinar se o fígado e a vesícula biliar não tinham alterações. Quando alteradas, os parâmetros registados/avaliados a nível hepático incluíram: cápsula hepática irregular, parênquima hepático hiperecogénico ou hipoecogénico, parênquima heterogéneo de forma difusa, lesão unifocal, lesão multifocal, e, aumento do calibre da vasculatura. Relativamente ao aspeto ecográfico da vesícula biliar as alterações registadas incluíram: vesícula biliar dilatada, parede da vesícula biliar espessada, e alterações a nível do lúmen.

De modo a avaliar a relação a ALT e a FAS e o aspeto ecográfico do fígado e da vesícula biliar (respetivamente) foi realizada uma abordagem qualitativa, na qual os valores das enzimas foram divididos em «normais» ou «elevados» de acordo com o IR de cada espécie.



Utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson, ou o teste exato de Fisher, quando o número de indivíduos foi inferior a 5.

### **3- Características da população**

Relativamente à amostra de cães, 52,9% (9/17) eram do sexo feminino e 47,1% (8/17) eram do sexo masculino. A idade média correspondeu a 9,5 anos e a idade mediana correspondeu a 10 anos, tendo variado entre 2 a 17 anos (idade mínima e idade máxima, respetivamente). No que toca ao estado reprodutivo dos animais, cerca de 53% eram castrados (5 fêmeas e 4 machos) e 47% inteiros.

Por fim, 41,2% (7/17) dos animais não tinham raça definida (SRD), 29,4% (5/17) eram da raça Yorkshire terrier, e os restantes 29,4% (5/17) eram de outras raças menos prevalentes, incluindo: Antigo cão de pastor inglês (ou Bobtail), Bulldog francês, Cocker spaniel, Retriever de Labrador e Rottweiler.

Dentro da amostra felina, 52,9% (9/17) era do sexo feminino e 47,1% (8/17) do sexo masculino. A idade média correspondeu a 8,7 anos e a idade mediana correspondeu a 9, tendo variado de 1 a 19 anos de idade. Dos 17 animais, apenas um indivíduo do sexo masculino não era castrado.

Relativamente à raça, 47% (8/17) eram da raça Europeu comum e 47% (8/17) não tinham raça definida, tendo existido apenas um animal da raça Persa.

### **4- Resultados**

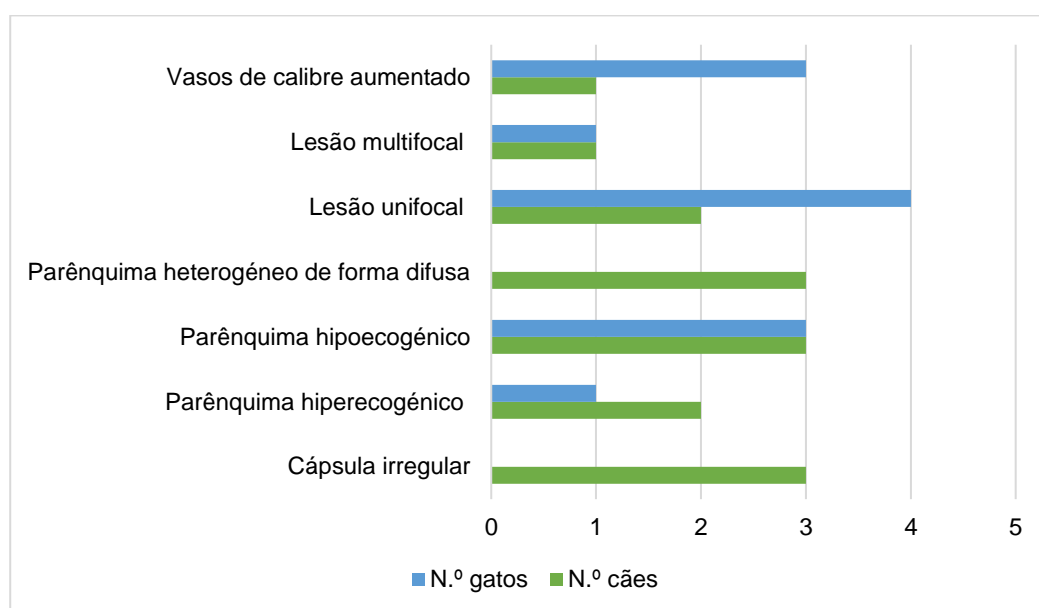
Dos 34 animais, obteve-se um diagnóstico definitivo de doença hepática em dois gatos, que correspondeu a colangiohepatite e lipidose hepática.

O exame ecográfico esteve completamente desprovido de alterações (tanto a nível do fígado como da vesícula biliar) em 35,3% (6/17) dos cães. Ainda nesta espécie, 5,9% apresentou alterações simultaneamente na vesícula biliar e no fígado (1/17) ; 47,1% (8/17) teve alterações ecográficas exclusivamente a nível hepático e 11,8% (2/17) teve alterações exclusivamente na vesícula biliar.

Relativamente aos gatos, 41,2% (7/17) teve um exame ecográfico completamente inalterado a nível do fígado e da vesícula biliar. 35,3 % (6/17) teve alterações ecográficas apenas a nível hepático e 17,7% (3/17) teve alterações ecográficas exclusivamente a nível da vesícula biliar. Apenas um indivíduo (5,9%) apresentou alterações ecográficas no fígado e na vesícula biliar de forma simultânea.

Na figura 9 e 10 é possível observar o número de animais com as alterações ecográficas estudadas a nível do parênquima hepático e a nível da vesícula biliar.

Figura 9- Número e tipo de alterações ecográficas a nível hepático registadas no cão e no gato



A alteração «parênquima heterogéneo de forma difusa» consistiu na alteração entre zonas hipocogénicas e hiperecogénicas dispersas por todo o parênquima hepático, tendo-se manifestado apenas no cão (n=3), tal como ocorreu com a alteração «cápsula irregular».

Figura 10- Número e tipo de alterações ecográficas da vesícula biliar registadas no cão e no gato

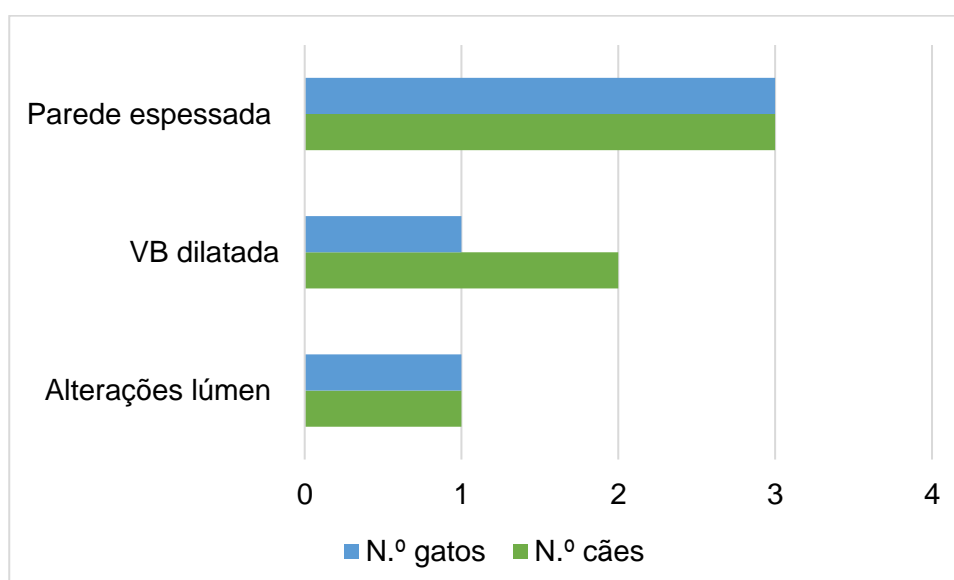


Figura 11- Ecografia com alterações no lúmen da VB (imagem gentilmente cedida pelo Hospital Veterinário das Laranjeiras).



A figura 12 representa um exemplo de uma imagem que correspondeu ao parâmetro «alterações no lúmen da vesícula biliar», podendo-se observar uma estrutura hiperecogénica sem sombra acústica posterior no interior da VB, que se encontrava distendida.

O valor médio da concentração sérica da ALT correspondeu a 458 U/L no cão e 485 U/L no gato e o valor da mediana foi 232 U/L e 197 U/L, respetivamente. Ainda relativamente à concentração da ALT, 6,2% (1/16<sup>20</sup>) dos cães e 11,7% (2/17) dos gatos apresentaram valores dentro dos intervalos de referência (IR). Em ambas as espécies, a maior parte dos animais teve um aumento ligeiro (até 5 vezes o IR), correspondendo a 62,5% (10/16) dos cães e 58,8% (10/17) dos gatos.

O valor médio da FAS correspondeu a 531 U/L no cão e 64 U/L no gato, e os valores medianos foram 261 U/L e 43 U/L respetivamente. 47% (8/17) dos cães apresentou um aumento ligeiro da FAS, tendo sido o tipo de magnitude mais prevalente nesta espécie. Contudo, dentro do grupo dos gatos, 82% (14/17) teve concentrações séricas de FAS dentro do intervalo de referência e 18 % (3/17) teve apenas um aumento ligeiro na sua concentração.

Para avaliar a presença de uma associação estatística entre as alterações ecográficas e as concentrações da ALT e FAS, recorreu-se ao teste de exato de Fisher e ao teste de qui-quadrado de Pearson. Na tabela 1 observam-se os resultados de *p* para a associação entre a ALT e a ecografia hepática, e a tabela 2 demonstra os resultados relativos à FAS e à ecografia da vesícula biliar.

Tabela 1- Relação entre a ALT e as alterações ecográficas a nível hepático.

<sup>20</sup> Dentro dos 17 cães, o valor da concentração sérica de ALT de um animal não foi obtido, pois o soro encontrava-se icterico.

RELAÇÃO ENTRE A ECOGRAFIA HEPÁTICA E A ALT	CÃO	GATO
<b>Alterações hepáticas ecográficas</b>	p= 0,3017	p= 0,2078
<b>Cápsula irregular</b>	p= 1 O.R.=0 <sup>21</sup>	N.A. <sup>22</sup>
<b>Parênquima hiperecogénico</b>	p= 0,125 O.R.= valor infinito ( <i>Inf.</i> )	p= 1 O.R.=0
<b>Parênquima hipoecogénico</b>	p= 1 O.R.= 0	p= 1 O.R.=0
<b>Parênquima difusamente heterogéneo</b>	p= 1 O.R.= 0	N.A.
<b>Lesão unifocal</b>	p= 1 O.R.= 0	p= 1 O.R.= 0
<b>Lesão multifocal</b>	p= 1 O.R.= 0	p= 1 O.R.= 0
<b>Vasos calibre aumentado</b>	p= 1 O.R.= 0	p= 1 O.R.= 0

Tabela 2- Relação entre a FAS e as alterações ecográficas na vesícula biliar.

RELAÇÃO ENTRE A ECOGRAFIA DA VESÍCULA BILIAR e a FAS	CÃO	GATO
<b>Vesícula biliar (VB) alterada no exame ecográfico</b>	p= 0,5147 O.R.= 0	p= 0,5412 O.R.= <i>Inf.</i>
<b>Parede da VB espessada</b>	p= 0,5147 O.R.= 0	p= 1 O.R.= <i>Inf.</i>
<b>VB dilatada</b>	p= 0,5147 O.R.= 2,6	p= 1 O.R.= <i>Inf.</i>

<sup>21</sup> «O.R.» (*Odds ratio* ou «razão das probabilidades»), representado apenas nos valores nos quais se utilizou o teste exato de Fisher.

<sup>22</sup> «N.A.» representa parâmetros que não foram avaliados (quando a alteração ecográfica em estudo esteve ausente na amostra).

<b>Alterações no lúmen da VB</b>	p= 1 O.R.= 0	p= 1 O.R.= <i>Inf.</i>
----------------------------------	-----------------	---------------------------

Analisando ambas as tabelas, conclui-se que não se encontrou uma associação estatística entre a enzima ALT e as alterações ecográficas do parênquima hepático ( $p>0,05$ ) nem entre a FAS e a presença de alterações na vesícula biliar ( $p>0,05$ ). Contudo, o baixo número de indivíduos da amostra poderá ter comprometido o poder estatístico do estudo, aumentando a possibilidade de ocorrer um erro do tipo II.

## 5-Discussão

Estão disponíveis poucos estudos que avaliem uma possível relação estatística entre alterações ecográficas, alterações bioquímicas e o diagnóstico de doenças hepáticas (Warren-Smith et al., 2012).

No presente estudo, compararam-se alterações ecográficas do parênquima hepático com os valores de ALT (categorizados como dentro do IR ou aumentados) e alterações ecográficas na vesícula biliar com categorias de valores «normais» ou «aumentados» da FAS. Esta escolha baseou-se nos diferentes fenómenos envolvidos no aumento da concentração destas enzimas: a ALT encontra-se principalmente associada a lesões nos hepatócitos e a FAS a fenómenos colestáticos (Center, 2007). Contudo, existe sobreposição entre ambos: por exemplo, lesões nos hepatócitos podem resultar em colestase e subsequente aumento da FAS, e alterações nas vias biliares e na VB podem resultar num aumento da ALT por lesões nos hepatócitos secundárias à ação corrosiva da biliar (Center, 2007).

As alterações do lúmen da vesícula biliar ( $n=2$ ) incluíram a presença de projeções hiperecogénicas a partir da parede da vesícula e a presença de uma estrutura hiperecogénica (representada na figura 12 do capítulo anterior). A presença de uma vesícula biliar dilatada ( $n=3$ ) tem um significado clínico variável podendo apenas estar associada a períodos de jejum ou anorexia, ou estar associada a fenómenos patológicos.

Apesar de os resultados relatados variarem, a sensibilidade das enzimas hepáticas e do exame ecográfico não deverá ser menosprezada, pois poderá ter influenciado o tamanho da amostra. A sensibilidade do exame ecográfico depende de vários fatores, tais como: a experiência do operador, a resolução do ecógrafo, o contacto entre a sonda ecográfica e a pele do animal, a espessura da pele e do tecido subcutâneo e a presença de movimento excessivo (Warren-Smith, Andrew, Mantis & Lamb., 2012). Vários estudos relatam uma baixa sensibilidade deste exame na presença de doenças hepáticas do parênquima, estando por exemplo, relatada uma sensibilidade de 56% na presença de metástases hepáticas e uma sensibilidade de 48% em hepatites (Warren-Smith, Andrew, Mantis & Lamb, 2012).

De acordo com Freiche, Faucher & German (2015), a avaliação combinada da ALT e da FAS resultou numa sensibilidade de apenas 11 a 50% numa amostra de 38 gatos, e a ecografia

hepática numa sensibilidade entre 20 a 25%. No mesmo estudo, a especificidade das enzimas esteve entre 88 a 100% e a especificidade da ecografia esteve entre 71 a 80%. Contudo, em casos clínicos de colangiohepatite felina está relatada uma boa sensibilidade e especificidade (87% e 97%, respetivamente), sendo a presença de um parênquima hiperecogénico uma alteração frequente (Freiche et al., 2015). A última alteração não se verificou no caso de colangiohepatite felina do presente estudo, tendo as alterações ecográficas incluído apenas um aumento do calibre dos vasos e presença de edema na parede da vesícula biliar, o que demonstra a variabilidade dos achados ecográficos que podem estar presentes numa mesma doença.

O baixo número de diagnósticos definitivos de doença hepática (n= 2), impossibilitou a diferenciação das várias causas do aumento na concentração das enzimas hepáticas. A idade avançada, o mau estado geral com que muitos animais se apresentaram à consulta (tornando-os mais suscetíveis a complicações anestésicas) e a contenção económica poderão ter sido razões para o pouco recurso à biópsia hepática.

As principais limitações do estudo incluíram o tamanho da amostra e a sua natureza retrospectiva, aumentando a probabilidade de ocorrer um erro tipo II. Mais concretamente, um erro tipo II corresponderia a aceitar que não existe uma associação estatística entre as concentrações das enzimas e as respetivas alterações ecográficas, quando na realidade existiria uma associação entre as enzimas e algumas (ou todas) as alterações ecográficas na população. Porém, no estudo retrospectivo realizado por Feeney et al., (2007) obtiveram-se resultados semelhantes, pois verificou-se que não existiu uma relação estatística entre vários critérios ecográficos<sup>23</sup> (a nível hepatobiliar) e a capacidade em diferenciar vários tipos de doenças hepáticas difusas (que incluíram neoplasias de células redondas, hepatopatias vacuolares, lipidose e hepatites, entre outras) do parênquima tanto no cão como no gato. Apesar do considerável tamanho da amostra (229 cães e 104 gatos), no estudo mencionado, também não se detetou uma associação estatística entre as alterações ecográficas hepáticas, o diagnóstico histopatológico e as alterações laboratoriais que incluíram a ALT e a FAS.

---

<sup>23</sup>Os critérios ecográficos do estudo de Feeney et al. (2007) incluíram: parênquima hipoecogénico, espessura da parede da vesícula biliar, diâmetro do ducto biliar, diâmetro da veia hepática relativamente ao diâmetro da veia cava, presença de líquido peritoneal, ecotextura do baço e ecogenicidade do parênquima hepático quando comparado com a ecogenicidade dos rins).

#### IV – Bibliografia

- Adler, R., & Wilson, D. W. (1995). Biliary cystadenoma of cats. *Veterinary Pathology*, 32(4), 415–418.
- Allerton, F., Swinbourne, F., Barker, L., Black, V., Kathrani, A., Tivers, M., Henriques T., Kisielawicz, C., Dunning, M., Kent, A. (2018). Gallbladder mucoceles in border terriers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1618–1628.
- Ano, N., Ozaki, K., Nomura, K., & Narama, I. (2015). Hepatoblastoma in a cat. *Veterinary Pathology*, 48(5), 1020–1023.
- Armstrong, P. J., & Blanchard, G. (2009). Hepatic lipidosis in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(3), 599–616.
- Aronsohn, M. G., Dubiel, B., Roberts, B., & Powers, B. E. (2009). Prognosis for acute nontraumatic hemoperitoneum in the dog: a retrospective analysis of 60 cases (2003–2006). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 45(2), 72–77.
- Asakawa, M. G., Cullen, J. M., & Linder, K. E. (2013). Necrolytic migratory erythema associated with a glucagon-producing primary hepatic neuroendocrine carcinoma in a cat. *Veterinary Dermatology*, 24(4), 466–469.
- Beatty, J. A., Barrs, V. R., Martin, P. A., Nicoll, R. G., France, M. P., Foster, S. F., Lamb, W.A., Malik, R. (2006). Spontaneous hepatic rupture in six cats with systemic amyloidosis. *Journal of Small Animal Practice*, 43(8), 355–363.
- Bennett, S. L., Milne, M., Slocombe, R. F., & Landon, B. P. (2007). Gallbladder mucocoele and concurrent hepatic lipidosis in a cat. *Australian Veterinary Journal*, 85(10), 397–400.
- Berent, A. C., & Tobias, K. M. (2009). Portosystemic vascular anomalies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 39(3), 513–541.
- Bexfield, N. (2017). Canine idiopathic chronic hepatitis. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(3), 645–663.
- Bexfield, N. H., Andres-Abdo, C., Scase, T. J., Constantino-Casas, F., & Watson, P. J. (2011). Chronic hepatitis in the english springer spaniel: clinical presentation, histological description and outcome. *Veterinary Record*, 169(16), 415.
- Bexfield, N. H., Buxton, R. J., Vicek, T. J., Day, M. J., Bailey, S. M., Haugland, S. P., Morrison, L.R., Else R.W., Constantino- Casas, F., Watson, P. J. (2012). Breed, age and gender distribution of dogs with chronic hepatitis in the United Kingdom. *Veterinary Journal*, 193(1), 124–128.
- Biller, D. S., Kantrowitz, B., & Miyabayashi, T. (1992). Ultrasonography of diffuse liver disease, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 6, 71–76.
- Bischoff, K., Mukai, M., & Ramaiah, S. K. (2018). *Liver Toxicity. Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles: Third Edition* (Third Edit). Elsevier Inc.
- Bohling, M. W., Wright, J. C., Ballagas, A. J., Tillson, D. M., & Winkler, J. T. (2014). Portosystemic shunts: diagnosis, prognosis, and treatment of 64 Cases (1993–2001). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(2), 169–185.
- Bunch S. Clinical manifestations of hepatobiliary disease (2014). *Small animal internal medicine*. (5<sup>th</sup> ed.). Missouri: Elsevier.

- Buob, S., Johnston, A. N., & Webster, C. R. L. (2011). Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(2), 169–186.
- Cave, T. A., Evans, H., Hargreaves, J., & Blunden, A. S. (2007). Metabolic epidermal necrosis in a dog associated with pancreatic adenocarcinoma, hyperglucagonaemia, hyperinsulinaemia and hypoaminoacidaemia. *Journal of Small Animal Practice*, 48(9), 522–526.
- Center, S. A. (2005). Feline hepatic lipidosis. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 35, 225–629.
- Center S.A. (2007). Interpretation of liver enzymes, *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 37, 297-333.
- Center, S. A. (2009). Diseases of the gallbladder and biliary tree. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 39(3), 543–598.
- Center, S. A., Crawford, M. A., Guida, L., Erb, H. N., & King, J. (1993). A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis: 1975-1990. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(6), 349–359.
- Cogan, T., Swales, H., McCallum, K. E., Warland, J. H., Linghley, N., Kortum, A. J., Cullen, J.M., Watson, P.J., Sterritt A.J., Constantino-Casas, F. (2018). Hepatic leptospiral infections in dogs without obvious renal involvement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(1), 141–150.
- Cortright, C. C., Heidgerd, J. H., Lucia, P. A., Graham, A. H., Center, S. A., Fecteau, K. A., Cortright C.A., Warner, K.L., Degen M.A., McDonough, S.P., Chiapella, M.A., Erb, H.N., Pierce, R.L., Randolph, J.F., Wall, L. J. (2014). Clinical features of progressive vacuolar hepatopathy in Scottish Terriers with and without hepatocellular carcinoma: 114 cases (1980–2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(7), 797–808.
- Cullen J.M., Brown D.L. (2013). Hepatobiliary system and exocrine pancreas, *Pathologic basis of veterinary disease*, (5ª edição). São Paulo: Elsevier.
- Cullen, J. M. (2017). Tumors of the liver and gallbladder. In *Tumors in Domestic Animals* (pp. 602–631).
- Culp, W. T. N., Weisse, C., Kellogg, M. E., Gordon, I. K., Clarke, D. L., May, L. R., & Drobatz, K. J. (2010). Feline hemoperitoneum in cats: 65 cases (1994-2006). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 236(9), 978–982.
- Demonaco, S. M., Grant, D. C., Larson, M. M., Panciera, D. L., & Leib, M. S. (2016). Spontaneous course of biliary sludge over 12 months in dogs with ultrasonographically identified biliary sludge. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(3), 771–778.
- Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H., Manns, M., & Scheuer, P. J. (1994). Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 19(6), 1513–1520.
- Dirksen, K., & Fieten, H. (2017). Canine copper-associated hepatitis. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(3), 631–644.
- Dirksen, K., Verzijl, T., Grinwis, G. C., Favier, R. P., Penning, L. C., Burgener, I. A., van der Laan, L.J., Fieten, H., Spee, B. (2016). Use of serum microRNAs as biomarker for hepatobiliary diseases in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1816–1823.



- Dyce K.M., Sack W.O., Wensing C.J.G. (2010). The digestive apparatus. *Textbook of veterinary anatomy*. (4<sup>th</sup> ed.). (pp.135-139). Missouri: Elsevier Saunders.
- Dyggve, H., Meri, S., Spillmann, T., Jarva, H., & Speeti, M. (2017). Antihistone autoantibodies in dobermans with hepatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), 1717–1723.
- Ettinger S.J.; Feldman E.C.; Côté E. (2017). *Textbook of veterinary internal medicine*. (8th ed.). Missouri: Elsevier.
- Favier, R. P., Spee, B., Schotanus, B. A., van den Ingh, T. S. G. A. M., Fieten, H., Brinkhof, B., Viebahn, C.S., Penning, L.C., Rothuizen, J. (2012). COMMD1-Deficient dogs accumulate copper in hepatocytes and provide a good model for chronic hepatitis and fibrosis. *PLoS ONE*, 7(8), 1–8.
- Feeney, D.A., Anderson, K.L., Ziegler, L.E., Jessen, C.R., Daubs, B.M., Hardy, R.M. (2007). Statistical relevance of ultrasonographic criteria in the assessment of diffuse liver disease in dogs and cats, *American Journal of Veterinary Research*, vol. 69 (2), 212-212.
- Frame M., Lang J., Mannion P., Redrobe S., Schemidt V. (2006). *Diagnostic ultrasound in small animal practice*. Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Fraser, Laurent, & Laurent. (1997). Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of Internal Medicine*, 27–33.
- Freiche, V., Faucher, M.R., German, A.J. (2015). Can clinical signs, clinicopathological findings and abdominal ultrasonography predict the site of histopathological abnormalities of the alimentary tract in cats? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, vol. 18 (2), 1-11.
- Gagne, J. M., Weiss, D. J., & Armstrong, P. J. (1996). Histopathologic evaluation of feline inflammatory liver disease. *Veterinary Pathology*, 33(5), 521–526.
- Gaskill, C. L., Miller, L. M., Mattoon, J. S., Hoffmann, W. E., Burton, S. A., Gelens, H. C. J., Ihle, S.L., Miller, J.B., Shaw, D.H., Cribb, A. E. (2005). Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving phenobarbital. *Veterinary Pathology*, 42(2), 147–160.
- German, A. J., Watson, P. J., Burrow, R. D., McConnell, J. F., Whitley, N., Adam, F. H., Trehy, M.R., Collings, A. (2012). Clinical and clinicopathologic abnormalities in young dogs with acquired and congenital portosystemic shunts: 93 cases (2003–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 241(6), 760–765.
- Glińska-Suchocka, K., Orłowska, A., Spuzak, J., Jankowski, M., & Kubiak, K. (2015). Suitability of using serum hialuronic acid concentrations in the diagnosis of canine liver fibrosis. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 18(4), 873–878.
- Grinwis, G. C. M., Lorenzová, J., Cepelchová, V., Vávra, M., Crha, M., Škorič, M., Hřibová, B., Řeháková, K., Proks, P., Lendon, C. (2018). Hyaluronic acid and TGF-β1 in dogs with hepatobiliary diseases. *Acta Veterinaria Brno*, 87(3), 231–240.
- Gross, T. L., Song, M. D., Havel, P. J., & Ihrke, P. J. (1993). Superficial necrolytic dermatitis (necrolytic migratory erythema) in dogs. *Veterinary Pathology*, 30(1), 75–81.
- Gultekin, I., Manhart, K., Abdulmalik, O., Raj, K., Giger, U., Foureman, P., & Lehman, S. (2012). Erythrocytic pyruvate kinase mutations causing hemolytic anemia, osteosclerosis, and secondary hemochromatosis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(4), 935–944.

- Hall E.J.; German A.J. (2005). Laboratory evaluation of hepatic disease. *BSAVA Manual of canine and feline clinical pathology*. (2nd ed.). (pp. 184-205). Gloucester: British Small Animal Association.
- Hall-Fonte, D. L., Center, S. A., McDonough, S. P., Peters-Kennedy, J., Trotter, T. S., Lucy, J. M., Berger, E., Byers, C., Cummings, C.G., Burke, E., Stegemen, J., Pintar, J., Kantrowitz, L., Sharpe, K. Weinkle, T. (2016). Hepatocutaneous syndrome in Shih Tzus : 31 cases (1996-2014). *Journal of American Veterinary Medical Association*, 248(7), 802–813.
- Hammer, A. S., & Sikkema, D. A. (1995). Hepatic neoplasia in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 25(2), 419–435.
- Harran, N., D'Anjou, M. A., Dunn, M., & Beauchamp, G. (2011). Gallbladder sludge on ultrasound is predictive of increased liver enzymes and total bilirubin in cats. *Canadian Veterinary Journal*, 52(9), 999–1003.
- Hoffmann, G. (2009). Copper-associated liver diseases. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 39(3), 489–511.
- Hoffmann, G., van den Ingh, T. S. G. A. M., Bode, P., & Rothuizen, J. (2006). Copper-associated chronic hepatitis in Labrador Retrievers. *J Vet Intern Med*, 20, 856–861.
- Houston, D. M., Moore, A. E. P., Favrin, M. G., & Hoff, B. (2004). Canine urolithiasis: a look at over 16 000 urolith submission to the Canadian Veterinary Urolith Centre from February 1998 to April 2003. *Canadian Veterinary Journal*, 45(3), 225–230.
- Hughes, D., Moreau, R. E., Overall, K. L., & Van Winkle, T. J. (1996). Acute hepatic necrosis and liver failure associated with benzodiazepine therapy in six cats, 1986-1995. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 6(1), 13–20.
- Hutchins, R. G., Breischwerdt, E. B., Cullen, J. M., Bisset, S. A., & Gookin, J. L. (2012). Limited yield of diagnoses of intrahepatic infectious causes of canine granulomatous hepatitis from archival liver tissue. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 24(5), 888–894.
- Jaffey, J. A., Graham, A., VanEerde, E., Alvarez, W., Arango, J., Jacobs, C., DeClue, A.E., Hostnik, E., DeClue, A.E., VanEerde, E., Graham, A., Jacobs, C., Alvarez, W., Arango, J. (2017). Gallbladder mucocele: variables associated with outcome and the utility of ultrasonography to identify gallbladder rupture in 219 dogs (2007-2016). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 195–200.
- Johnston, A. N., Center, S. A., McDonough, S. P., Wakshlag, J. J., & Warner, K. L. (2013). Hepatic copper concentrations chronic hepatitis : 72 cases (1980 – 2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(3), 372–380.
- Kim, K. H., Han, S. M., Jeon, K. O., Kim, H. T., Li, Q., Ryu, M. O., Song, W. J., Park, S. C., Youn, H. Y. (2017). Clinical relationship between cholestatic disease and pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs: a retrospective case series. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(2), 335–342.
- Kinsey, J. R., Gilson, S. D., Hauptman, J., Mehler, S. J., & May, L. R. (2015). Factors associated with long-term survival in dogs undergoing liver lobectomy as treatment for liver tumors. *Canadian Veterinary Journal*, 56(6), 598–604.
- Evans H.E., Lahunta A. (2013). The digestive apparatus and abdomen. *Miller's anatomy of the dog* (4ª edição). (pp. 327- 333). Missouri: Elsevier.

- Larson, M. M. (2016). Ultrasound imaging of the hepatobiliary system and pancreas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46(3), 453–480.
- Lawrence, Y. A., & Steiner, J. M. (2017). Laboratory evaluation of the Liver. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(3), 539–553.
- Legendre, A. M., Rohrbach, B. W., Toal, R. L., Rinaldi, M. G., Grace, L. L., & Jones, J. B. (1996). Treatment of blastomycosis with itraconazole in 112 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(6), 365–371.
- Léveillé; Biller; Shiroma. (1970). Sonographic evaluation of the common bile duct in cats. *Journal of Applied Polymer Science*, 14, 427–440.
- Lindblom, P., Rafter, I., Copley, C., Andersson, U., Hedberg, J. J., Berg, A. L., Samuelsson, A., Hellmold, H., Cotgreave, I., Glinghammar, B. (2007). Isoforms of alanine aminotransferases in human tissues and serum-differential tissue expression using novel antibodies. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 466(1), 66–77.
- Linde-Sipman, J. S., Niewold, T. A., Tooten, P. C. J., de Neijs-Backer, M., & Gruys, E. (1997). Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 56, 1–10.
- Mattoon J.S., Nyland T.G., Wisner R.E. (2015). Liver. *Small animal diagnostic ultrasound*. (3<sup>rd</sup> ed.). (52 - 73). Missouri: Elsevier.
- March, P. A., Hillier, A., Weisdrobe, E., Mattoon, J. S., Johnson, S. E., DiBartola, S. p., & Brofman, P. (2004). Superficial necrolytic dermatitis in 11 dogs with a history of phenobarbital administration (1995–2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(1), 65–74.
- Meshner, C. I., Rej, R., & Stokol, T. (1998). Alanine aminotransferase apoenzyme in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 27(1), 26–30.
- Miller, W.H.; Griffin, C.E.; Campbell, K.L. (2013). *Muller & Kirk's small animal dermatology*. (7<sup>th</sup> ed.). Missouri: Elsevier.
- Miyazaki, M., Rosenblum, J. S., Kasahara, Y., Nakagawa, I., & Patricelli, M. P. (2009). Determination of enzymatic source of alanine aminotransferase activity in serum from dogs with liver injury. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 60(3), 307–315.
- Mizuno, T., Hiraoka, H., Yoshioka, C., Takeda, Y., Morimoto, M., Hayashi, T., & Okuda, M. (2008). Superficial necrolytic dermatitis associated with extrapancreatic glucagonoma in a dog. *Veterinary Dermatology*, 20(1), 72–79.
- Nestor, D. D., Holan, K. M., Johnson, C. a, Schall, W., & Kaneene, J. B. (2006). Serum alkaline phosphatase activity in Scottish Terriers versus dogs of other breeds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(2), 222–224.
- Niza, M. M. R. E., Ferreira, A. J. A., Peleteiro, M. C., & Vilela, C. L. (2004). Bacteriological study of the liver in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 45, 401–404.
- Oosthuyzen, W., Ten Berg, P. W. L., Francis, B., Campbell, S., Macklin, V., Milne, E., Gow, A. G., Fisher, C., Mellanby, R. J., Dear, J. W. (2018). Sensitivity and specificity of microRNA-122 for liver disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1637–1644.

- Otte, C. M. A., Penning, L. C., Rothuizen, J., & Favier, R. P. (2013). Retrospective comparison of prednisolone and ursodeoxycholic acid for the treatment of feline lymphocytic cholangitis. *Veterinary Journal*, 195(2), 205–209.
- Patel, A., Whitbread, T. J., & Mcneil, P. E. (1996). A case of metabolic epidermal necrosis in a cat. *Veterinary Dermatology*, 7(4), 221–225.
- Patnaik, A. K., Hurvitz, A. I., & Lieberman, P. H. (1980). Canine hepatic neoplasms: a clinicopathologic study. *Veterinary Pathology*, 17(5), 553–564.
- Patnaik, A. K. K. (2015). Hepatic neoplasms in cats, *Vet Pathol*, 29, 405–415.
- Poldervaart, J. H., Favier, R. P., Penning, L. C., & Rothuizen, J. (2009). Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). *J Vet Intern Med*, 23, 72–80.
- Poldervaart, J. H., Favier, R. P., Penning, L. C., van den Ingh, T. S. G. A. M., & Rothuizen, J. (2009). Primary hepatitis in dogs: a retrospective review (2002-2006). *J Vet Intern Med*, 23, 72–80.
- Policelli Smith, R., Gookin, J. L., Smolski, W., Di Cicco, M. F., Correa, M., & Seiler, G. S. (2017). Association between gallbladder ultrasound findings and bacterial culture of bile in 70 cats and 202 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(5), 1451–1458.
- Raghu, C., Ekena, J., Cullen, J. M., Webb, C. B., & Trepanier, L. A. (2018). Evaluation of potential serum biomarkers of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in dogs with liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 1009–1018.
- Reinacher, M. (1989). Diseases associated with spontaneous feline leukemia virus (FeLV) infection in cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 21(1), 85–95.
- Rissi, D. R., & Brown, C. A. (2014). Diagnostic features in 10 naturally occurring cases of acute fatal canine leptospirosis. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 26(6), 799–804.
- Rodriguez, R. J., & Acosta, D. (1996). Inhibition of mitochondrial function in isolated rat liver mitochondria by azole antifungals. *Journal of Biochemical Toxicology*, 11(3), 127–131.
- Rodriguez, R. J., & Buckholz, C. J. (2003). Hepatotoxicity of ketoconazole in Sprague-Dawley rats: glutathione depletion, flavin-containing monooxygenases-mediated bioactivation and hepatic covalent binding. *Xenobiotica*, 33(4), 429–441.
- Rothuizen, J. (2009). Important clinical syndromes associated with liver disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 39(3), 419–437.
- Rothuizen, J., van den Ingh, T. S. G. A., Penning, L. C., Fieten, H., Burgener, I. A., Spee, B., & Dirksen, K. (2017). Sensitivity and specificity of plasma ALT, ALP, and bile acids for hepatitis in labrador retrievers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1017–1027.
- Ruland, K., Fischer, A., & Hartmann, K. (2010). Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 39(1), 57–64.
- Secchi, P., Pöppel, A. G., Ilha, A., Kunert Filho, H. C., Lima, F. E. S., García, A. B., & González, F. H. D. (2012). Prevalence, risk factors, and biochemical markers in dogs with ultrasound-diagnosed biliary sludge. *Research in Veterinary Science*, 93(3), 1185–1189.
- Segev, G., Cowgill, L. D., Jessen, S., Berkowitz, A., Mohr, C. F., & Aroch, I. (2012). Renal amyloidosis in dogs: a retrospective study of 91 cases with comparison of the disease between Shar-Pei and non-Shar-Pei dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2),

- Seki, M., Asano, K., Sakai, M., Kanno, N., Teshima, K., Edamura, K., & Tanaka, S. (2010). Serum hyaluronic acid in dogs with congenital portosystemic shunts. *Journal of Small Animal Practice*, 51(5), 260–263.
- Selmic, L. E. (2017). Hepatobiliary neoplasia. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(3), 725–735.
- Sevelius, E. (1995). Diagnosis and prognosis of chronic hepatitis and cirrhosis in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 36(12), 521–528.
- Spee, B., Penning, L. C., Wolferen, M. E., Grinwis, G. C. M., Sakai, M., Laan, L. J. W., & Fieten, H. (2018). Association of circulating microRNA-122 and microRNA-29a with stage of fibrosis and progression of chronic hepatitis in Labrador Retrievers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, (June), 1–7.
- Sprague, W. S., Hackett, T. B., Johnson, J. S., & Swardson-Oliver, C. J. (2003). Hemochromatosis secondary to repeated blood transfusions in a dog. *Veterinary Pathology*, 40(3), 334–337.
- Statistics solutions (2019). Reporting statistics in APA format. Acedido em Mar., 20, 2019, disponível em <https://www.statisticssolutions.com/reporting-statistics-in-apa-format/>.
- Stockham S.L.; Scott M.A. (2002). *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. Iowa: Blackwell.
- Strickland, J. M., Olstad, K. J., Buchweitz, J. P., Langlois, D. K., Schultz, R. S., Oliver, N. B., & Smedley, R. C. (2018). Hepatic copper concentrations in 546 dogs (1982-2015). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1–8.
- Sturgess, K. (2017). Interpreting liver parameters in cats and dogs- getting the most out of my blood work. *Companion Animal*, 22(12), 729–736.
- Sum S., Ward C.R. (2009). Flexible endoscopy in small animals, *Vet Small Clin Anim*, vol. 39, 881 – 902.
- Tamborini, A., Jahns, H., McAllister, H., Kent, A., Harris, B., Procoli, F., Procoli, F., Allenspach, K., Hall, E. J., Day, M. J., Watson, P. J. O'Neill, E. J. (2016). Bacterial cholangitis, cholecystitis, or both in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), 1046–1055.
- Thrall D.E., Larson M.M. (2013). The Liver and Spleen. *Textbook veterinary diagnostic radiology*. (3<sup>rd</sup> ed.). (pp.679-701). Missouri: Elsevier.
- Trepanier, L. A. (2013). Idiosyncratic drug toxicity affecting the liver, skin, and bone marrow in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(5), 1055–1066.
- Tsukagoshi, T., Ohno, K., Tsukamoto, A., Fukushima, K., Takahashi, M., Nakashima, K., Fujino, Y., Tsujimoto, H. (2012). Decreased gallbladder emptying in dogs with biliary sludge or gallbladder mucocele. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 53(1), 84–91.
- Valtolina, C., & Favier, R. P. (2017). Feline hepatic lipidosis. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(3), 683–702.
- van Sprundel, R. G. H. M., van den Ingh, T. S. G. A. M., Guscetti, F., Kershaw, O., van Wolferen, M. E., Rothuizen, J., & Spee, B. (2013). Classification of primary hepatic tumours in the cat. *The Veterinary Journal*, 197, 596–606.

- Warren-Smith, C.M.R., Andrew, S., Mantis, P., Lamb, C.R. (2012). Lack of association between ultrasonographic appearance of parenchymal lesions of the canine liver and histological diagnosis, *Journal of Small Animal Practice*, vol. 53, 168-173.
- Watson, P. (2017). Canine breed-specific hepatopathies. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 47(3), 665–682.
- Willard M.D.; Twedt D.C. (2012). Gastrointestinal, pancreatic and hepatic disorders. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. (5th ed). (pp. 208 - 220) Missouri: Elsevier.
- World Small Animal Veterinary Association- Liver Standardization Group (2006). *WSAVA standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver disease*. Edimburgo: Elsevier.